Über heterocyclische Dispiro-Verbindungen aus der Thietan-, Azetidin- und Oxetan-Reihe

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philips-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Wolf-Dieter Mikulla
aus Kattowitz

Marburg 1972

Fotodruck E. Symon · 355 Marburg/Lahn · Friedrichstr. 3

Über heterocyclische Dispiro-Verbindungen aus der Thietan-, Azetidin- und Oxetan-Reihe

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philips-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Wolf-Dieter Mikulla
aus Kattowitz

Marburg 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 17. Oktober 1972
Tag der mündlichen Prüfung: 1. November 1972
Berichterstatter: Prof. Dr. G. Seitz
Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Hartke

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität in Marburg/Lahn auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. G. Seitz

Für seine großzügige Unterstützung und seinen stets hilfreichen Rat möchte ich Herrn Professor Seitz an dieser Stelle herzlich danken.

Ebenfalls danke ich den Direktoren des Instituts für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn, Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H. Böhme und Herrn Professor Dr. K. Hartke, für die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft bin ich für Sachbeihilfen zu Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

A. Theoretischer Teil

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Heterodispiro-Verbindungen mit Schwefel als Heteroatom	4
2.1.	Umsetzungen mit Cyclobutanon	6
2.2.	Reaktionen mit Cyclobutan-Derivaten	12
2.3.	Umsetzungen mit Fünf- und Sechsring-Ketonen	19
2.4.	Umsetzungen mit Thietanon	30
2.5.	Sulfone und Disulfone der Dithia-dispiro-Verbindungen	32
3.	Versuche zur Darstellung von Heterodispiro-Verbindungen mit Stickstoff als Heteroatom	34
4.	Heterodispiro-Verbindungen mit Sauerstoff als Heteroatom	39
4.1.	Syntheseversuche mit Tetracarbinolen cyclischer Ketone	39
4.2.	Reaktionen mit Derivaten des Cyclobutans	44
5.	Zusammenfassung	50
6.	Literaturverzeichnis	86

B. Experimenteller Teil

	Seite
2,2,4,4-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-cyclobutan-1-on (21)	56
2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]decan-5-on (22a)	56
2-Phenyl-5,5-bis(hydroxymethyl)-1,3-dioxacyclohexan (25)	58
2-Phenyl-5,5-bis(tosyl-oxy-methyl)-1,3-dioxacyclohexan (26)	58
2,2-Diäthoxycarbonyl-7-phenyl-6,8-dioxaspiro[3.5]nonan (27)	59
2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]decan (31a)	60
2,2,6,6-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-spiro[3.3]heptan (32b)	61
2,10-Dithia-trispiro[3.1.1.3.1.1]tridecan (33)	62
2,2,5,5-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-cyclopentan-1-on (35)	63
2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.2]undecan-5-on (36)	63
2,2-Bis(mesyl-oxy-methyl)-cyclopentan-1-on (38)	64
2-Thiaspiro[3.4]octan-5-on (39)	65
2,2,6,6-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-cyclohexan-1-on (42)	66
2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.3]dodecan-5-on (43)	66
3,3,5,5-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-tetrahydro-4-pyron (45)	67
2,8-Dithia-11-oxa-dispiro[3.1.3.3]dodecan-5-on (46)	68
2,8-Dithia-11-oxa-dispiro[3.1.3.3]dodecan-5-ol (47)	69
2,2,4,4-Tetra(hydroxymethyl)-thietan-1-on (49)	70
2,2,4,4-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-thietan-1-on (50)	70
2,2,4,4-Tetra(tosyl-oxy-methyl)-thietan-1-on (51)	71
2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]decan-5-on-2,2,8,8-tetroxid (53)	72
2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]decan-2,2,8,8-tetroxid (54)	73
2,10-Dithia-trispiro[3.1.1.3.1.1]tridecan-2,2,10,10-tetroxid (55)	73
2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.2]undecan-5-on-2,2,8,8-tetroxid (56)	74

Seite

2-Thiaspiro[3.4]octan-5-on-2,2-dioxid (57) 74

2,8-Dithia-11-oxa-dispiro[3.1.3.3]dodecan-5-on-2,2,8,8-tetroxid (58) 75

3,3,5,5-Tetra(tosyl-oxy-methyl)-tetrahydro-4-pyron (60c) 76

3,3,5,5-Tetra(brommethyl)-tetrahydro-4-pyron (61c) 76

3-t-Butyl-1,5-bis(brommethyl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-on (66a) 77

2,4,10,12-Tetroxa-3,7,11-trioxo-dispiro[5.1.5.1]tetradecan (69a) 79

2,4,10,12-Tetroxa-3,7,11-trioxo-dispiro[5.1.5.3]hexadecan (69b) 80

2,4,10,12,15-Pentoxa-3,7,11-trioxo-dispiro[5.1.5.3]hexadecan (69c) 80

2-Oxa-6,6-bis(tosyl-oxy-methyl)-spiro[3.3]heptan (77) 81

2,8,10-Trioxa-9-oxo-dispiro[5.1.3.1]dodecan (78) 82

2,8-Dioxa-dispiro[3.1.3.1]decan (79) 83

2-Oxa-8-thia-dispiro[3.1.3.1]decan (80) 84

2-Oxa-8-thia-dispiro[3.1.3.1]decan-8,8-dioxid (81) 85

Digitized by the Internet Archive
in 2026

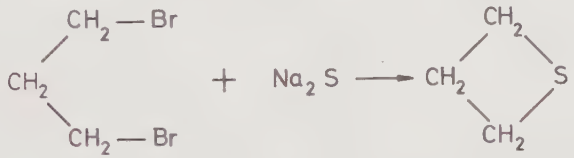
https://archive.org/details/IA41534913_0027

Theoretischer Teil

1. Einleitung

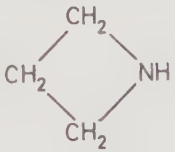
In den letzten Jahren sind mehrere Untersuchungen über die pharmakologische Wirksamkeit von Vierringen mit einem Heteroatom veröffentlicht worden.

So konnten McCONNELL [1] und ENDERS [2] bei Derivaten des erstmals von GRYSZKIEWICZ-TROCHIMOWSKI [3] aus Trimethylenbromid (1) und Natriumsulfid dargestellten Thietans (2) insektizide Wirkung feststellen.



1 2

VAUGHAN und Mitarbeiter [4] untersuchten das Azetidin (3) und Abkömmlinge auf ihre anticanzerogene Wirkung, während TESTA und Mitarbeiter [5] in Azetidin-Derivaten Substanzen fanden, die auf das Zentralnervensystem einwirken.

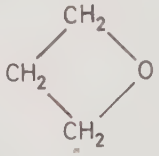


3

Die pharmakologische Wirksamkeit von Oxetan (4) und substituierten Abkömmlingen wurde 1959 in einer Veröffentlichung von GIER und SEARLES [6] untersucht. Bei ihren Tests an Ratten mit dem erstmals von REBOUL [7] dargestellten Oxetan stellten

die Autoren gute anaesthesierende Eigenschaften bei gleichzeitiger toxischer Wirkung fest. Ausgangspunkt für ihre Untersuchungen war die von KRANTZ und Mitarbeitern [8, 9] beschriebene anaesthesierende Eigenschaft des Cyclobutans.

Aus diesem Grunde lag es nahe zu versuchen, eine Verbindung zu synthetisieren, die sowohl den Cyclobutan- wie auch den Oxetanring enthielt.



4

Diese Überlegungen führten damit zur Gruppe der Heterodispiro-Verbindungen, einer Verbindungsklasse, die sowohl in chemischer wie in pharmakologisch physiologischer Hinsicht neue Aspekte bieten könnte.

Heterodispiro-Verbindungen der Typen 5 und 6 sind bis heute mit einer Ausnahme in der Literatur noch nicht beschrieben.

5

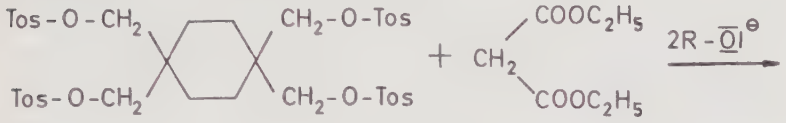
X=O, NH, S

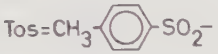
Y=(-CH_2-)n n=1,2,3

6

Als Zufallsentdeckung erhielten BUCHTA und BILLSTEIN [10] das 2,9-Dioxa-dispiro[3.2.3.2]dodecan (8) als sie 1,1,4,4-Tetra

(tosyl-oxy-methyl)-cyclohexan (7) mit dem Natriumsalz des Malonsäurediäthylesters umsetzten.





7

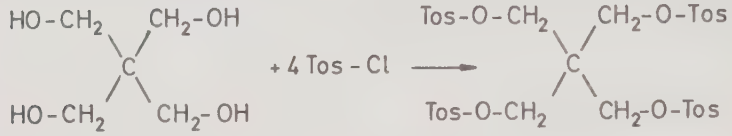
8

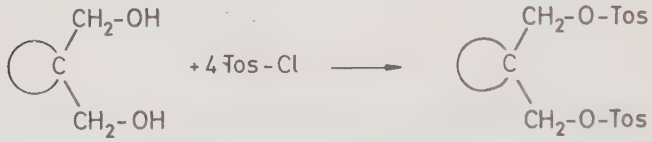
Bekannt sind bisher die Synthesen von unsubstituierten Spiroverbindungen wie 2,6-Dithiaspiro[3.3]heptan [11-13] (9), 2-Oxa-6-thiaspiro[3.3]heptan [14] (10), 2,6-Dioxaspiro[3.3]heptan [15, 16] (11) und 2,6-Diazaspiro[3.3]heptan [17] (12).

9 X, Y = S
10 X = S, Y = O
11 X, Y = O
12 X, Y = NH

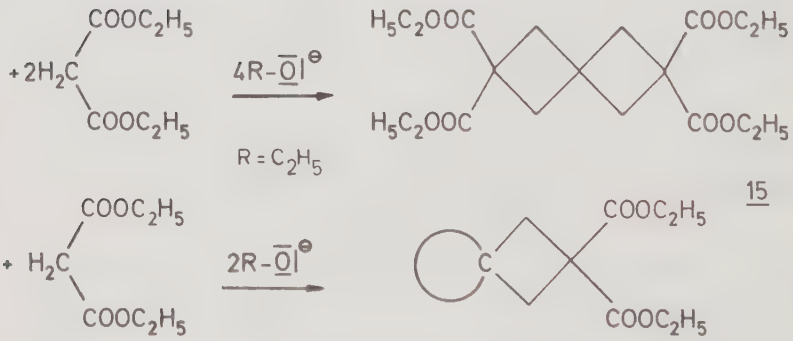
2. Heterodispiro-Verbindungen mit Schwefel als Heteroatom

In mehreren Veröffentlichungen [18-20] beschreiben BUCHTA und Mitarbeiter die Darstellung rein carbocyclischer Polyspiro-Verbindungen entsprechend der Reaktionsfolge 13 → 15.





13 14



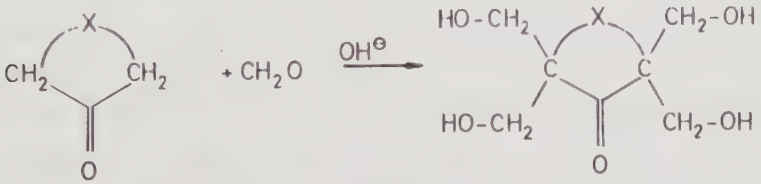
Ausgangsprodukt ist ein Diol bzw. Tetracarbinol 13 , z.B. Pentaerythrit, das in Pyridin mit p-Toluolsulfochlorid zum entsprechenden Di- bzw. Tetratosylat 14 umgesetzt wird. Im nächsten Schritt erfolgt dann der Ringschluß mit dem Natriumsalz des Malonsäurediäthylesters zu 15. Die anschließende Reduktion der beiden bzw. vier Estergruppen liefert erneut

ein Diol bzw. Tetracarbinol, das für einen weiteren Ringschluß eingesetzt werden kann.

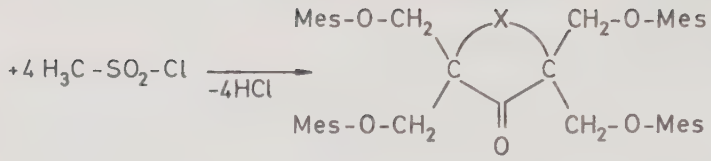
Durch Umsetzen des Tosylats mit Natriumsulfid sollte es nun möglich sein, zu entsprechenden Thietanen zu gelangen. Das Di- bzw. Tetratosylat entspricht in seiner Reaktivität 1,3-Dihalogen-Verbindungen und erscheint damit ebenso wie das von GRYSZKIEWICZ-TROCHIMOWSKI [3] erstmals eingesetzte 1,3-Dibrompropan (1) für einen Thietanringschluß geeignet.

Neben diesen Diolen und Tetracarbinolen mit zentralem, alicyclischem Ringsystem sollten auch die Tetracarbinole 17 [21-23] cyclischer Ketone geeignete Vorstufen für die Darstellung von Heterodispiro-Verbindungen sein.

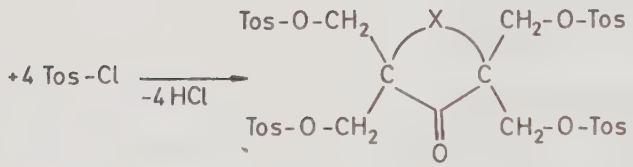
Ihre Synthese gelingt durch Umsetzung von 16 mit Formaldehyd bei gleichzeitigem Zusatz einer Base. Die entsprechenden Tetracarbinole lassen sich in guten Ausbeuten isolieren. Anschließende Mesylierung bzw. Tosylierung von 17 liefert nahezu quantitativ die kristallinen Verbindungen 18 bzw. 19 [24, 25], die mir als geeignete Ausgangsverbindungen zur Synthese von Dispiro-Dithietanen erschienen, wenn ich sie mit einem hohen Überschuß an Natriumsulfid in Dimethylglycol reagieren ließ.



16 X = $(-CH_2-)_n$ n = 1, 2, 3 17



17 18

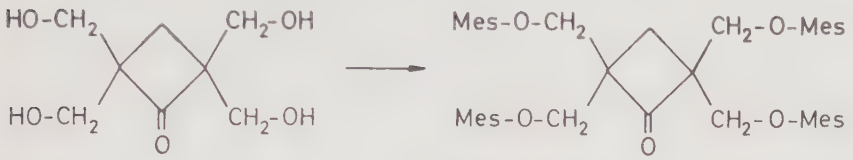


19

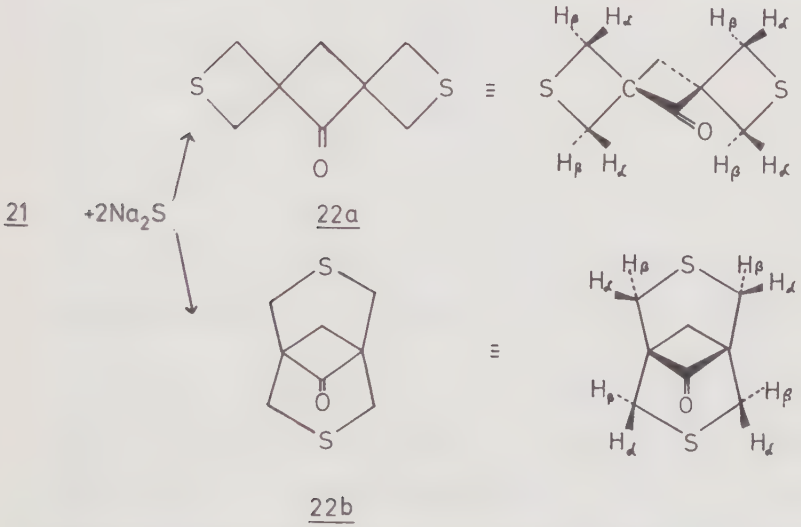
2.1. Umsetzungen mit Cyclobutanon

Ausgehend von 2,2,4,4-Tetra(hydroxymethyl)-cyclobutan-1-on (20) dargestellt nach CONIA und Mitarbeitern [22] erhielt ich bei der Mesylierung in achtzigprozentiger Ausbeute das bisher unbekannte Tetramesylat 21, das ich dann mit einem hohen Überschuß an Natriumsulfid umsetzte. Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes ergab farblose Kristalle, die aus Ligroin umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 97° C aufwiesen. Die Ausbeute lag bei drei Prozent. Normalerweise erhält man bei Umsetzungen von 1,3-Dihalogen-Verbindungen weit

höhere Ausbeuten. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen gelang es mir jedoch nicht, die Ausbeute an 22 zu steigern.



20 21



22b

Sehr wahrscheinlich dürfte einmal die im Produkt auftretende erhöhte Ringspannung dafür verantwortlich sein, andererseits kann auch die Carbonylgruppe des zentralen Rings Anlaß zu Fragmentierungsreaktionen geben.

Der eingeschlagene Syntheseweg sollte das 2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]decan-5-on (22a) erbringen, jedoch war ein Ringschluß zum 3,7-Dithia-tetracyclo[3.3.1.1]decan-9-on (22b) ebenfalls denkbar. Wie Studien an Dreidingmodellen zeigten,

ist diese zweite Möglichkeit des Ringschlusses aus sterischen Gründen zwar unwahrscheinlich, jedoch nicht ohne weiteres auszuschließen. Verbindungen vom Typ 22b konnten nämlich kürzlich in der rein carbocyclischen Reihe bei genügend langer Kette Y dargestellt werden [26] (Y = $(CH_2)_9$ bzw. $_{10}$).

Welche der beiden Möglichkeiten 22a bzw. 22b realisiert wurde, sollte mit Hilfe spektroskopischer Methoden geklärt werden.

Das Massenspektrum zeigte mit M/e = 186 den für beide Verbindungen 22a und 22b gleichermaßen zutreffenden Molekülpeak und entspricht damit dem berechneten Wert.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 1), aufgenommen in Tetrachlorkohlenstoff, zeigt bei 2,48 ppm ein Singulett für die beiden Cyclobutanring-Protonen und ein AB-System mit dem A-Teil bei 3,07 ppm und dem B-Teil bei 3,55 ppm, jeweils mit einer Kopplungskonstanten von J = 9,5 Hz. Dieses AB-System ist den insgesamt acht Protonen der beiden neugebildeten Ringe zuzuordnen.

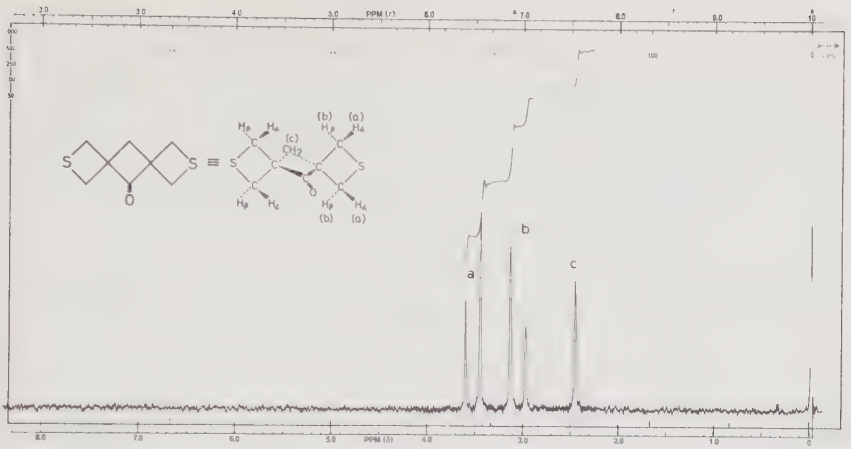


Abb. 1 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 22 (CCl_4)

Betrachtungen an Dreidingmodellen stellten klar, warum vier der dem Schwefel benachbarten Protonen schon bei geringerer Feldstärke zur Resonanz kommen. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um die vier nach vorn gerichteten H_α-Protonen, die in den Anisotropiebereich der Carbonylgruppe gelangen und deswegen schon bei 3,55 ppm [27] registriert werden +). Sie sind also mit den H_β-Protonen magnetisch nicht äquivalent und koppeln mit einer für geminale Protonen typischen, relativ großen Kopplungskonstanten von J = 9,5 Hz. Geminale Kopplungskonstanten von Thietanringsystemen sind m.W. bisher nicht beschrieben, wohl aber die von Tetrahydrothiopyranen, die von ALLINGHAM und Mitarbeitern [28] mit -13 Hz angegeben werden. Die von mir für 22 gefundene Kopplungskonstante liegt mit J = 9,5 Hz von diesem

+) Diese Annahme ist plausibel, wenn man die chemische Verschiebung der entsprechenden Protonen von 31a, 33 und 82 zugrundelegt, die um 3,15 ppm registriert werden. Sie ist möglicherweise bei 36 und 39 nicht mehr haltbar; trotzdem wurde hier im gleichen Sinne zugeordnet.

Wert relativ weit entfernt; dies könnte als erster Hinweis zu werten sein, daß 22a die richtige Struktur sein dürfte.

Das IR-Spektrum (Abb. 2), aufgenommen als KBr-Preßling, zeigt bei $\nu_{C=O}$ = 1765/cm die scharfe Bande für die Carbonylfunktion und neben Banden für die C-H-Schwingungen eine schwach ausgeprägte Bande bei ν = 708/cm, die nach CONLEY [29] der C-S-Schwingung zugeordnet werden kann.

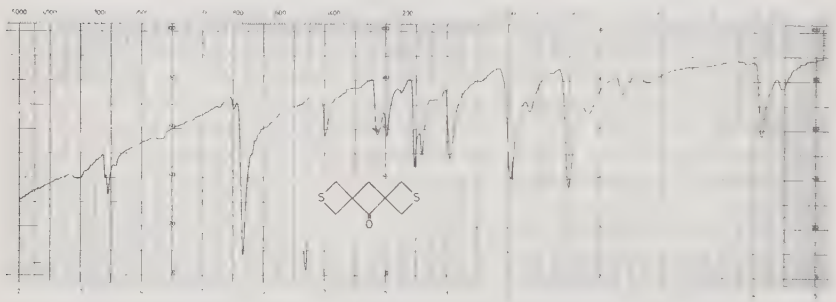


Abb. 2 : IR-Spektrum der Verbindung 22a bzw. 22b, (KBr-Preßling)

Eine Bestätigung der Vierringkonstitution für 22 sollte das Elektronenspektrum der Substanz ermöglichen. Nach DAVIS [30] liegt das Absorptionsmaximum des Thietans bei $\lambda_{max.}$ = ca. 270 nm. Die entsprechende Absorptionsbande des Tetrahydrothiophens liegt im Gegensatz dazu bei $\lambda_{max.}$ = ca. 240 nm und die des Tetrahydrothiopyrans bei $\lambda_{max.}$ = ca. 235 nm. Diese deutlich unterschiedliche Lage der Absorptionsmaxima gesättigter, schwefelhaltiger Fünf- und Sechsringe gegenüber dem Thietan sollte eine eindeutige Aussage ermöglichen, welche der beiden Alternativen 22a oder 22b vorlag.

Nach der Registrierung des Elektronenspektrums für 22 stellte ich eine für die Konstitution von 22a sprechende Absorptionsbande fest, die jedoch von der im gleichen Bereich liegenden Carbonylabsorption überlagert wird. Das

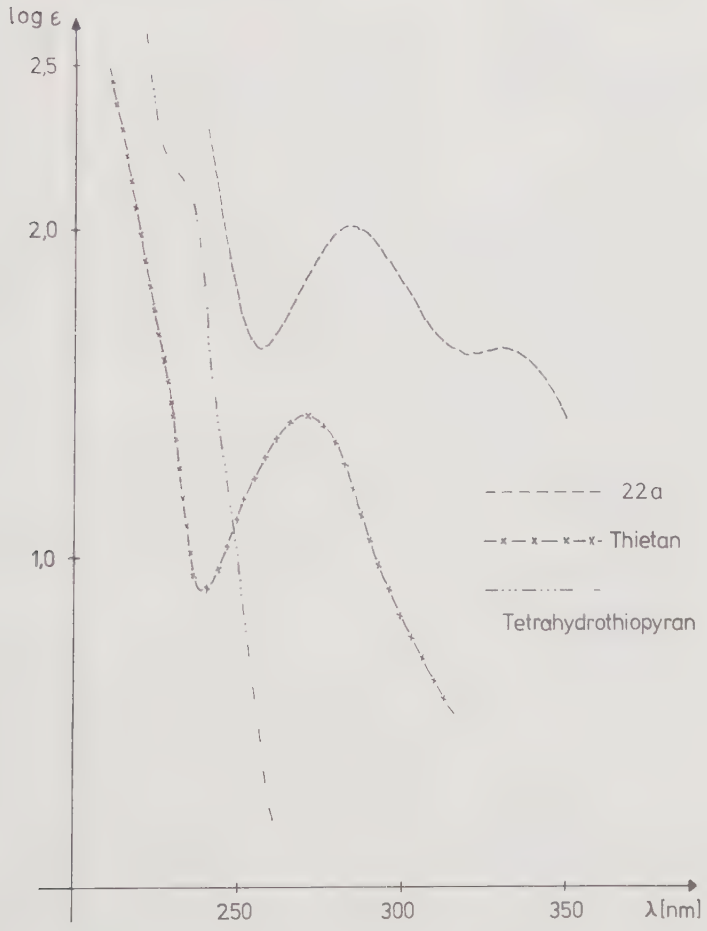


Abb. 3 : Elektronenspektrum von 22 in Methylenchlorid; Thietan und Tetrahydrothiopyran in alsolutem Äthanol

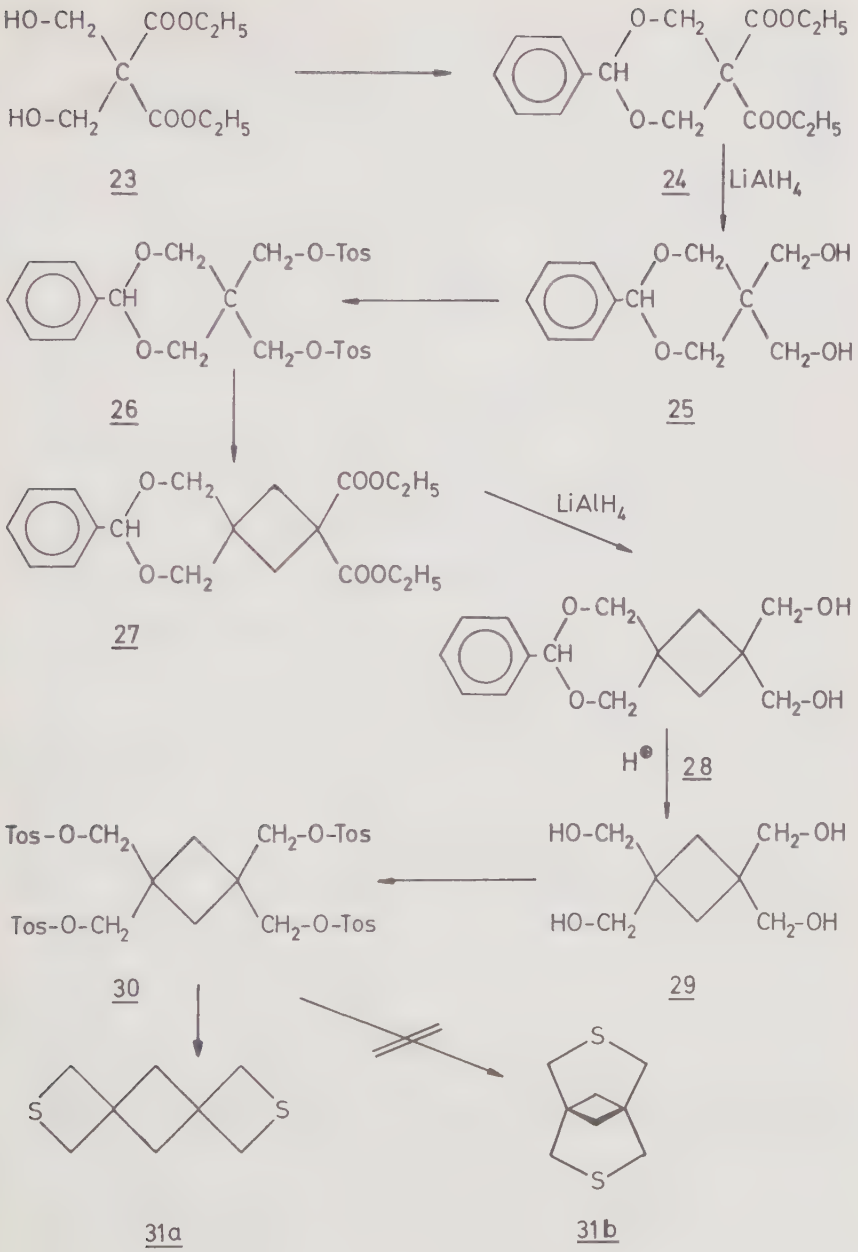
Elektronenspektrum (Abb. 3) weist demnach auch nur ein Maximum bei $\lambda_{max.}$ = 283 nm (log ε = 2,01) für die Absorption des Vierrings und die Carbonylfunktion auf. Der aus dem Elektronenspektrum zu erwartende eindeutige Konstitutionsbeweis konnte also nicht geführt werden.

2.2. Reaktionen mit Derivaten des Cyclobutans

Da Verbindung 22 nur in sehr geringen Mengen zur Verfügung stand, konnten Versuche zur Reduktion oder Acetalisierung der Carbonylgruppe nicht durchgeführt werden. In beiden Reaktionsprodukten sollte die Absorption der Carbonylfunktion nicht mehr auftreten; damit wäre eine Entscheidung zwischen 22a und 22b möglich geworden.

Ich versuchte deshalb über das Cyclobutantetracarbinol [31], das die Carbonylgruppe nicht mehr enthält, unter gleichen Reaktionsbedingungen zu der entsprechenden Dischwefelverbindung zu gelangen, um auf diesem Weg indirekt einen Strukturbeweis für 22 zu führen.

Ausgangssubstanz bei dem von mir beschrittenen Syntheseweg war der Bis(hydroxymethyl)-malonsäurediäthylester [32] (23), dessen Hydroxylgruppen durch Acetalisierung mit Benzaldehyd zu 24 vor einer weiteren Umsetzung geschützt wurden. Nach der Reduktion der beiden Estergruppierungen mit Lithium-Aluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran zu 25 und nachfolgender Tosylierung zu 26 wurde im nächsten Schritt der Ringschluß mit dem Natriumsalz des Malonsäurediäthylesters zu 27 vorgenommen [19]. Eine erneute Reduktion der Estergruppen


HO-CH2
COOC2H5
C
HO-CH2
COOC2H5
23
O-CH2
COOC2H5
CH
C
O-CH2
COOC2H5
24
LiAlH4
O-CH2
CH2-OH
CH
C
O-CH2
CH2-OH
25
O-CH2
CH2-O-Tos
CH
C
O-CH2
CH2-O-Tos
26
O-CH2
COOC2H5
CH
O-CH2
COOC2H5
27
LiAlH4
O-CH2
CH2-OH
CH
O-CH2
CH2-OH
H⊕
28
HO-CH2
CH2-OH
HO-CH2
CH2-OH
29
Tos-O-CH2
CH2-O-Tos
Tos-O-CH2
CH2-O-Tos
30
S
S
31a
S
S
31b

mit Lithium-Aluminiumhydrid ergab das 2,2-Bis(hydroxymethyl)-7-phenyl-6,8-dioxaspiro[3.5]nonan (28), das durch saure Verseifung des Acetals in das 1,1,3,3-Tetra(hydroxymethyl)-cyclobutan (29) übergeführt wurde. Die Tosylierung von 29 lieferte dann 30, das mit überschüssigem Natriumsulfid in Dimethylglycol nach 36stündigem Kochen zu 31a bzw. 31b cyclisiert werden konnte. Die Verbindung 31 fiel in 52prozentiger Ausbeute an. Es handelte sich um farblose, glänzende Plättchen mit einem Schmelzpunkt von 49° C.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung 31 (Abb. 4) zeigt zwei Singuletts mit Intensitäten im Verhältnis 2:1. Das Signal bei 2,33 ppm ist den vier Protonen des Cyclobutanrings zuzuordnen, während bei 3,20 ppm die insgesamt acht Protonen der dem Schwefel benachbarten CH_2-Gruppen registriert werden.

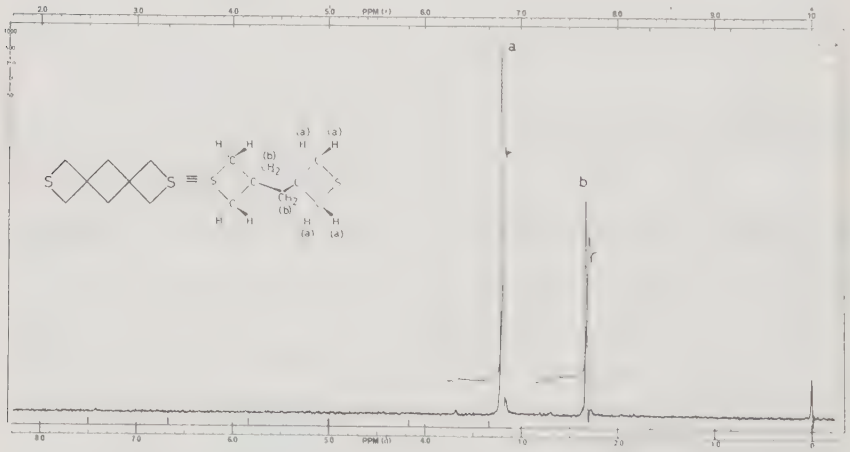


Abb. 4 : ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung 31 ($CDCl_3$)

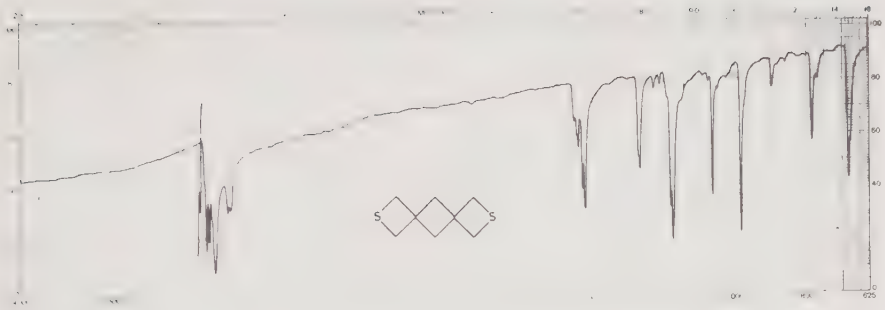


Abb. 5 : IR-Spektrum von 31 (KBr-Preßling)

Wie erwartet, zeigt das relativ bandenarme IR-Spektrum (Abb. 5) die Thietan-Bande bei 683/cm.

Über die Struktur von 31 sollte das Elektronen-Spektrum zweifelsfreie Auskunft geben.

Wie Abb. 6 zeigt, findet man ein ausgeprägtes Maximum bei $\lambda_{max.}$ = 268 nm (logε = 2,088), genau dort, wo man es für Thietanring-Systeme erwartet. Offenbar ist ein Ringschluß zu 31b sehr erschwert, so daß auch für 22 Konstitution 22a als die wahrscheinlichere angenommen werden kann.

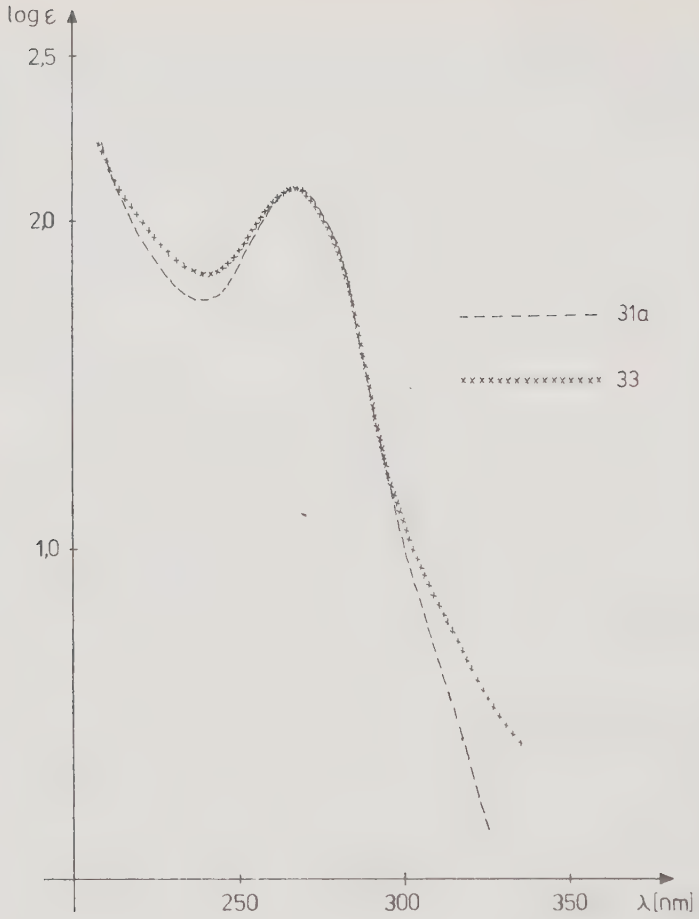


Abb. 6 : Elektronenspektrum von 31a und 33 in Methylenchlorid

Der gefundene Molekülpeak von M/e = 172 im Massenspektrum stimmte mit dem berechneten Wert überein.

Der Abbau von 31a im Massenspektrum (Abb. 7) sollte weitgehend dem Abbau des Thietans[33, 34] entsprechen. Demzufolge findet auch bei 31a die Abspaltung des Bruchstücks $[CH_2=S]^{\cdot+}$ m/e 46 zweimal statt unter Bildung der entsprechenden Olefine,

die zu den Bruchstücken m/e 126 bzw. m/e 80 ionisiert werden.

Ein mögliches Fragmentierungsschema wird in Abb. 8 wiedergegeben.

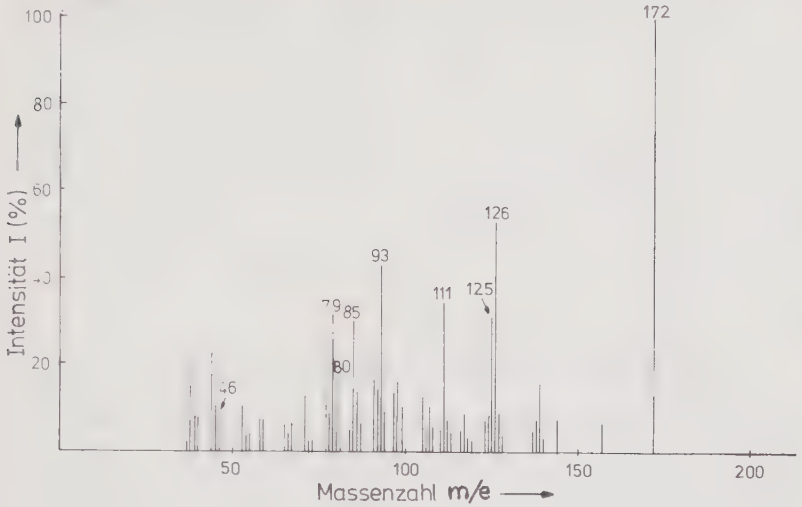


Abb. 7 : Massenspektrum von Verbindung 21a

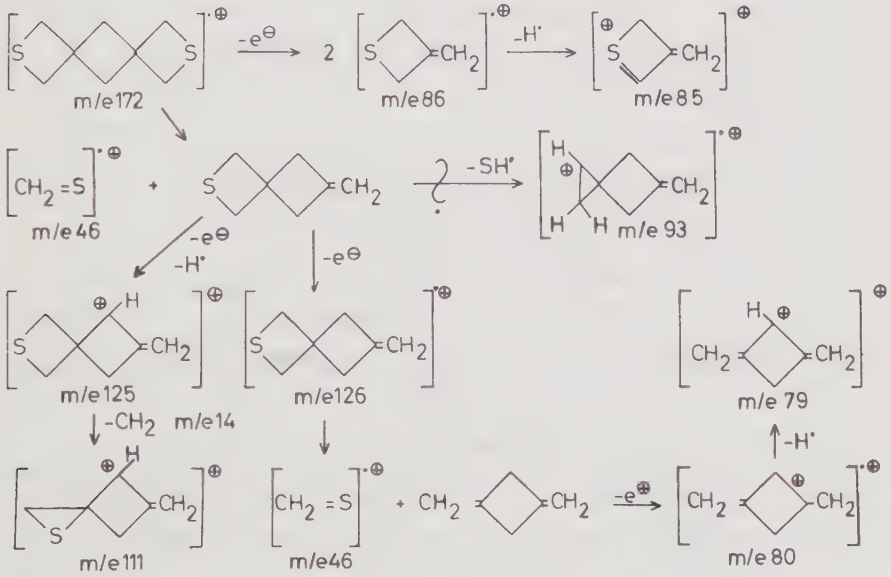
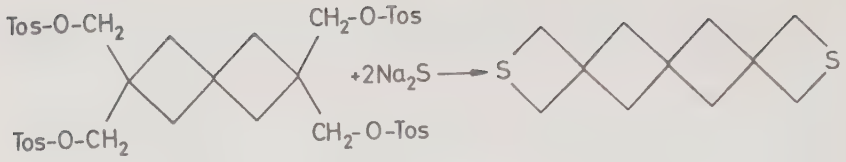


Abb. 8 : Vermutlicher Abbau von Verbindung 31a im Massenspektrum



32a 33

32b

Zur Bestätigung der Vierringstruktur für 31a stellte ich zusätzlich das nächsthöhere "Homologe" 33 dar. Bei dieser Synthese sollte im letzten Reaktionsschritt, nämlich der Umsetzung von 32 mit Natriumsulfid, nur der Ringschluß zu den beiden Thietan-Ringen, auf Grund der sterischen Lage der reagierenden Gruppen, möglich sein.

Die Darstellung von 32a erfolgte in Anlehnung an die Methode von BUCHTA und MERCK [20]. Daneben konnte auch das noch nicht bekannte Mesylat 32b dargestellt werden. Anschließende Umsetzung mit Natriumsulfid führte in 54prozentiger Ausbeute zu 33, das in Form glänzender Plättchen mit einem Schmelzpunkt von 54° C anfiel. Das Massenspektrum zeigte auch hier mit M/e = 212 den berechneten Molekülpeak.

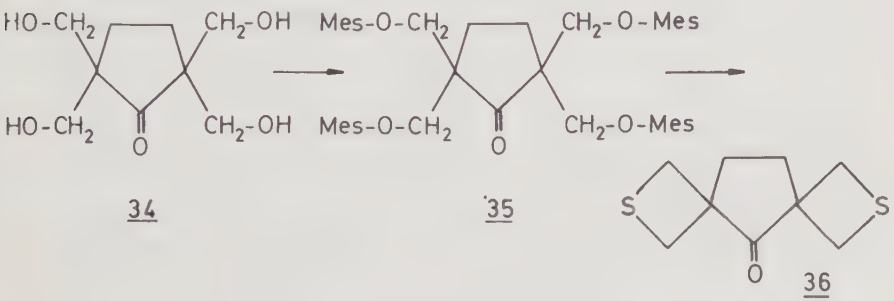
Das ^{1}H-NMR-Spektrum in Chloroform-d_1 zeigte ebenso wie Verbindung 31 zwei Singuletts gleicher Intensität bei 2,10 ppm und 3,15 ppm; ersteres war den insgesamt acht Protonen der beiden Cyclobutanringe, letzteres den ebenfalls acht Protonen der beiden Thietan-Ringe zuzuordnen. Die Verschiebungen der Thietan-Protonen stimmten mit den von LIPPERT [27] durchgeführten Untersuchungen am Thietan überein.

Das Elektronenspektrum von 33 (Abb. 5) zeigt wiederum das für Thietan-Ringe charakteristische Maximum bei $\lambda_{max.}$ = 268 nm ($\log \varepsilon$ = 2,089).

Die gelungene Darstellung von 2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]decan-5-on (22a), - wenn auch in geringer Ausbeute -, ermutigte mich, die Darstellung weiterer Dithia-Dispiro-Verbindungen zu versuchen.

2.3. Umsetzungen mit Fünf- und Sechs-Ringketonen

Analog zur Umsetzung von Cyclobutanon mit Formaldehyd erhält man nach MANNICH und BROSE [21] auch vom Cyclopentanon in sehr guter Ausbeute das entsprechende 2,2,5,5-Tetra(hydroxymethyl)-cyclopentan-1-on (34), das ich sehr glatt in das bisher nicht bekannte Mesylat 35 überführen konnte. Dieses wurde anschließend mit einem hohen Überschuß an Natriumsulfid in Dimethylglykoläther umgesetzt. Die entsprechende Aufarbeitung des Ansatzes ergab nach der Destillation am Hochvakuum ein kristallines Produkt, das, aus Ligroin umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 92° C aufwies. Bei der hergestellten Substanz sollte es sich um das 2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.2]undecan-5-on (36) handeln.



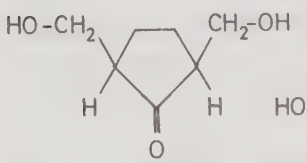
34 35 36

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 10) weist neben einem AB-System, mit dem A-Teil zentriert bei 2,70 ppm und dem B-Teil zentriert bei 3,41 ppm (in Benzol 2,22 ppm und 3,26 ppm), für die insgesamt acht Protonen der beiden Thietan-Ringe, bei 2,14 ppm (Benzol 1,55 ppm) ein Singulett auf, das den vier Protonen des Cyclopentanonrings zugeordnet werden kann.

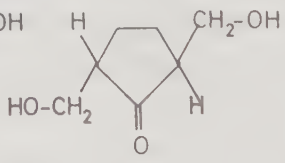
Das IR-Spektrum zeigte die Bande für die Carbonylfunktion bei $\nu_{C=O}$ = 1735/cm und bei ν= 729/cm eine schwache Bande für die C-S-Schwingung.

In Analogie zu 22 war auch für 36 eine Konstitutionszuordnung auf Grund der Lage des Absorptionsmaximums im Elektronenspektrum durch Überlagerung mit dem Maximum der Carbonylfunktion des Cyclopentanon-Ringes nicht möglich. Deswegen sollte auf chemischem Wege ein Strukturbeweis für 36 gefunden werden.

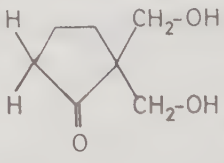
Setzt man nämlich Cyclopentanon nicht im Überschuß, sondern mit genau zwei Äquivalenten Formaldehyd bei tiefer Temperatur um, so erhält man nach GAULT und SKODA [23] ein Biscarbinol des Cyclopentanons, für das drei Konstitutionen 37a, 37b und 37c denkbar sind.



37a



37b



37c

NMR-spektroskopisch (Abb. 9) läßt sich jedoch sehr einfach eine Entscheidung zugunsten der Konstitution 37c fällen. In 37a und 37b stehen nämlich die Carbinolprotonen in Nachbar-

position zu einem Fünfring-Proton. Dementsprechend sollten sie als Duplett registriert werden, wenn in konzentrierter Lösung keine zusätzliche Kopplung mit dem Proton der Hydroxyl-Gruppe stattfindet. Man findet jedoch ein scharfes Singulett (Intensität 4) für die Carbinolmethylen-Protonen, was nur für Konstitution 37c zutreffend sein kann.

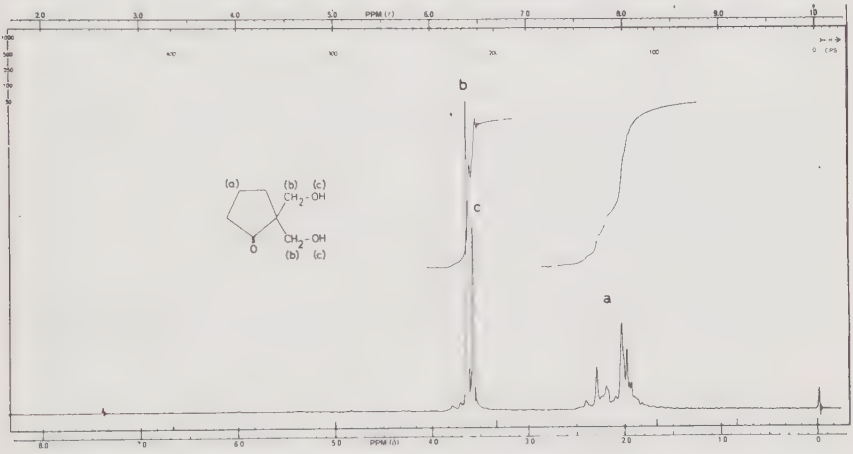


Abb. 9 : ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung 37c ($CDCl_3$)

37c konnte nun sehr glatt in das entsprechende Mesylat 38 übergeführt werden, das dann mit Natriumsulfid die Spiro-Verbindung 39 lieferte, eine viskose Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 74° C bei 0,4 Torr und einem Brechungsindex von $n_D^{20^\circ} = 1{,}535$.

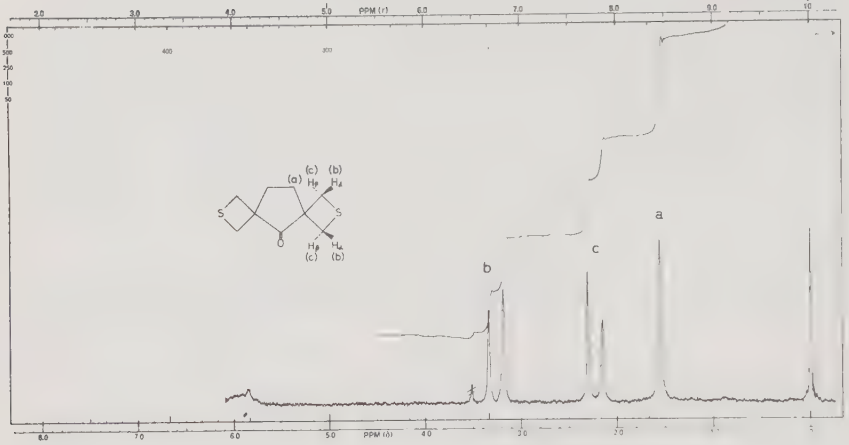


Abb. 10 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 36 (Benzol)

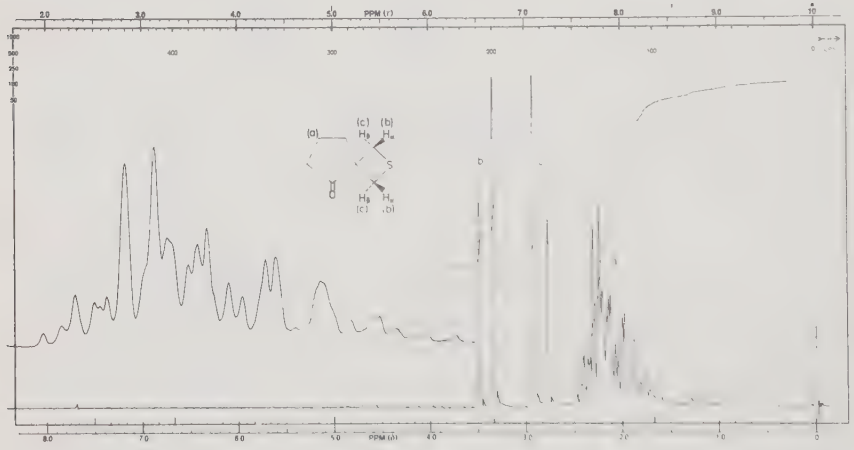
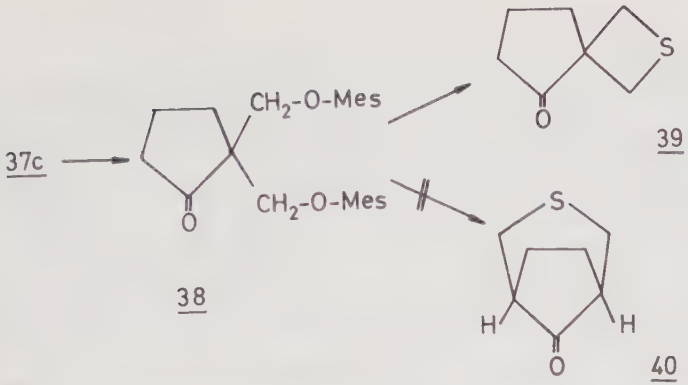


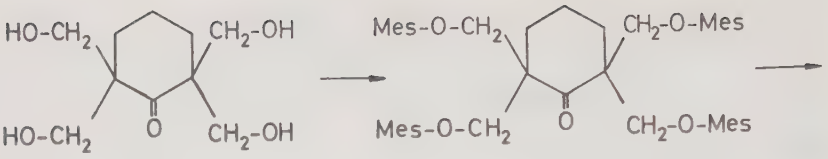
Abb. 11 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 39 ($CDCl_3$)



Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 11) erscheint ein Multiplett, zentriert bei 2,02 ppm, das den sechs Protonen des Cyclopentanon-Rings zuzuordnen ist. Ebenso wie im Spektrum von 22 findet man auch bei 39 die offensichtlich nur für Thietansysteme typischen zwei Dupletts mit einer Kopplungskonstanten von J = 9,5 Hz bei 2,84 ppm und 3,41 ppm.

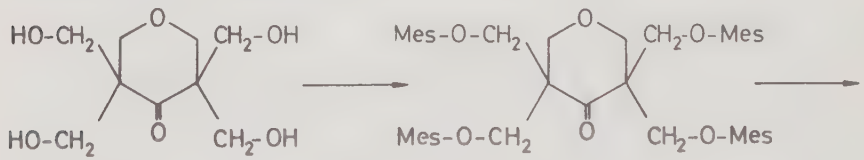
Auf Grund der Ähnlichkeit der Spektren von 36 und 39, für das ein Ringschluß zu einem Sechs-Ring gemäß 40 ausgeschlossen ist, dürfte auch für 36 die Dithia-Dispiro-Struktur als gesichert gelten.

Auch vom Cyclohexanon läßt sich nach MANNICH und BROSE [21] ein Tetracarbinol (41) darstellen, das ich über das Mesylat 42 mit Natriumsulfid in die gewünschte Dispiro-Verbindung 43 überführen konnte. Auch hier zeigte das NMR-Spektrum das typische AB-System der paarweise magnetisch nicht äquivalenten Thietan-Protonen bei 2,62 ppm und 3,85 ppm mit der charakteristischen geminalen Kopplungskonstanten von J = 9,5 Hz. Daneben fand man zwei Multipletts zentriert bei 1,81 ppm und 2,26 ppm für die insgesamt sechs Protonen des Cyclohexanon-Rings.

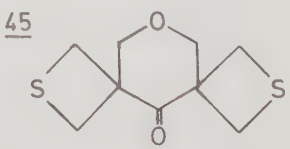


41 42 43

Ein weiteres Tetracarbinol, das als Ausgangsprodukt zur Synthese einer Dithia-Dispiro-Verbindung geeignet schien, war das von OLSEN [35] aus Aceton und Formaldehyd erhaltene 2,2,5,5-Tetra(hydroxymethyl)-tetrahydro-4-pyron (44). 44 ließ sich sehr glatt und in guten Ausbeuten zu 45 mesylieren. Die sich daran anschließende Umsetzung mit Natriumsulfid lieferte in 31prozentiger Ausbeute das 2,8-Dithia-11-oxa-dispiro[3.1.3.3]dodecan-5-on (46), das durch IR- (Abb. 12), NMR- (Abb. 13), Elektronen- (Abb. 17) und Massen-Spektrum, das mit einem Molekülion von M/e = 216 dem berechneten Wert entspricht, als solches charakterisiert wurde.



44



45

46

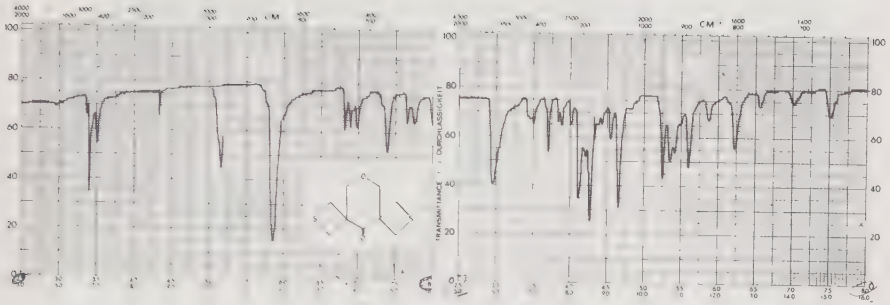


Abb. 12 : IR-Spektrum von 46, (KBr-Preßling)

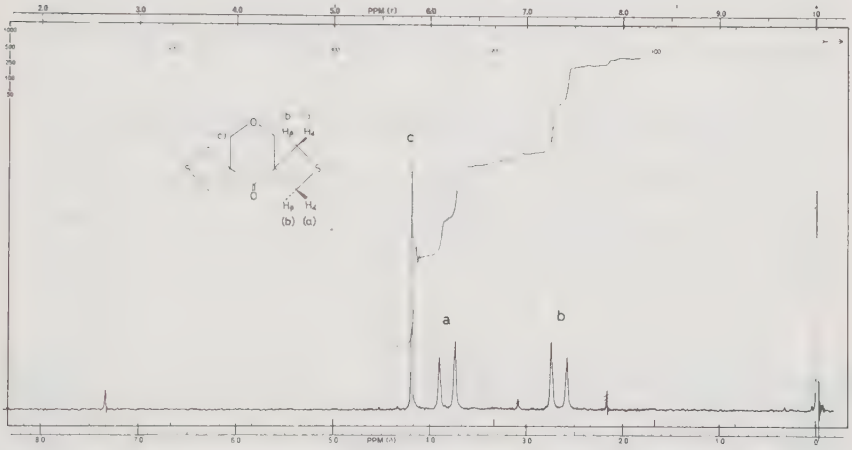


Abb. 13 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 46 ($CDCl_3$)

Die zu erwartenden zwei Dupletts des AB-Systems liegen bei 2,64 ppm und 3,82 ppm mit der für alle diese Verbindungen charakteristischen Kopplungskonstanten von J = 9,5 Hz. Für die insgesamt vier Protonen des nicht ebenen, zentralen Pyranrings erscheint ein Singulett bei 4,19 ppm.

Da 46 in relativ hohen Ausbeuten zugänglich war, bot sich an dieser Stelle die Reduktion der Carbonylfunktion zum 2,8-Dithia-11-oxa-dispiro[3.1.3.3]decan-5-ol (47) an. Als

46 47

geeignetes Reduktionsmittel erwies sich Natrium-Borhydrid [36]. Der Alkohol 47 ließ sich in über 50prozentiger Ausbeute als gut kristallisierende Verbindung vom Schmelzpunkt 158° C isolieren.

Das IR-Spektrum (Abb. 14) beweist die vollständige Reduktion der Carbonylfunktion. Die im Spektrum von 46 auftretende intensive Carbonylbande fehlt, dafür tritt jetzt eine starke OH-Bande bei 3400/cm auf.

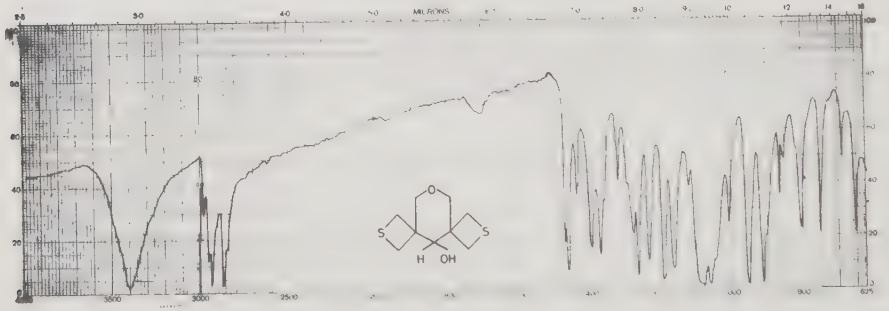


Abb. 14 : IR-Spektrum von 47 (KBr-Preßling)

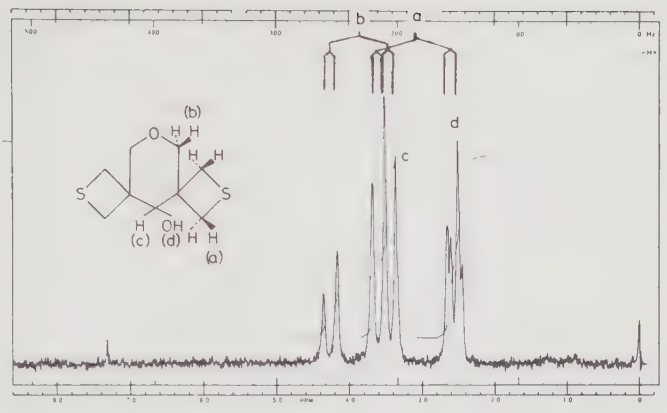


Abb. 15 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 47 ($CDCl_3$)

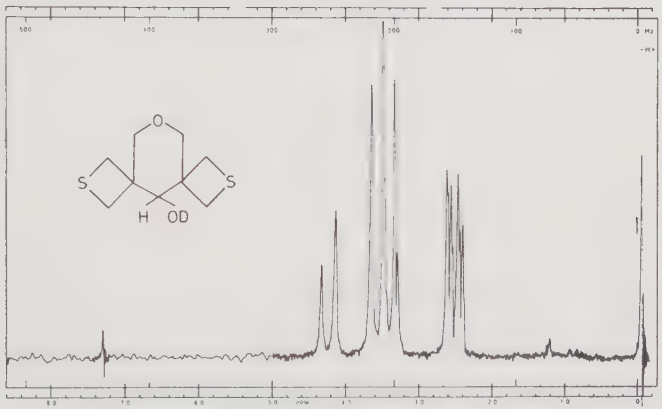
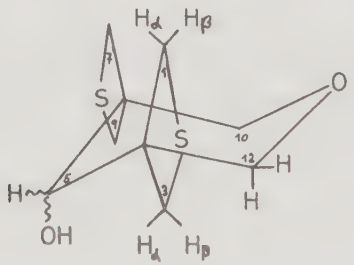


Abb. 16 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 47 ($CDCl_3/D_2O$)

Auch im NMR-Spektrum (Abb. 15 und 16) von Verbindung 47 sind die H_α- und H_β-Protonen magnetisch nicht äquivalent; sie werden deswegen wiederum bei verschiedenen Feldstärken

als AB-System mit einer Kopplungskonstanten von J = 9,5 Hz registriert. Auffallend ist jedoch, daß der A-Teil nochmals aufgespalten wird, was möglicherweise auf long-range-Kopplungen zurückzuführen ist. Entkopplungsexperimente scheiterten jedoch aus Mangel an Substanz.

Neben diesem AB-System für die Protonen am C-1, C-3, C-7 und C-9 fällt ein weiteres AB-System mit einer Kopplungskonstanten von J = 11 Hz auf. Es wird durch die Protonen am C-10 und C-12 hervorgerufen. Die Kopplungskonstante steht im Einklang mit Ergebnissen von COOKSON und CRABB [37] an ähnlichen Systemen, die in Nachbarstellung zum Sauerstoff Methylengruppen mit magnetisch nicht äquivalenten Protonen tragen.



Das Signal des Hydroxylprotons wurde durch Austausch gegen Deuterium identifiziert. Es erscheint bei 2,51 ppm. Das einzelne Proton am C-5 erscheint bei 3,36 ppm und wird von einem Peak des A-Teils des AB-Systems der Protonen am C-10 und C-12 überlagert.

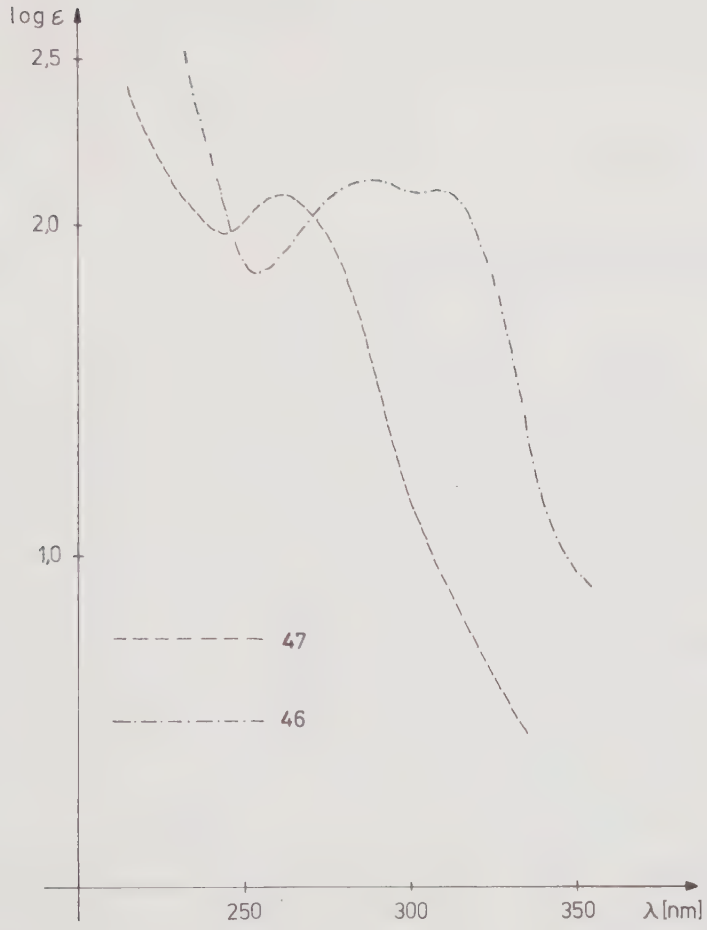


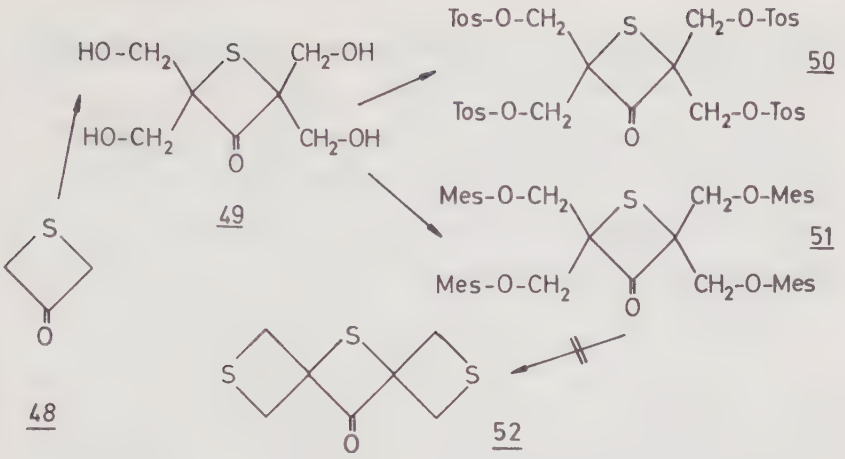
Abb. 17 : Elektronen-Spektrum von 46 und 47, aufgenommen in Methylenchlorid

Das durch Reduktion aus 46 entstandene Molekül 47 eignete sich nun ausgezeichnet zum direkten Konstitutionsbeweis durch das Elektronen-Spektrum (Abb. 17). Die bei den Verbindungen 22, 36, 39, 43 und 46 störende Carbonylfunktion ist hier eliminiert, so daß im Elektronen-Spektrum um 265 nm

lediglich das für Thietane charakteristische Maximum auftreten sollte. Tatsächlich erhält man, wie Abb. 17, zeigt das für die Konstitution 47 erwartete Spektrum ($\lambda_{max.}$ = 263 nm (log ε = 2,087)).

2.4. Umsetzungen mit Thietanon

Ein besonders interessantes Ausgangsprodukt für die Synthese einer Dithia-Dispiro-Verbindung mit drei verknüpften Thietanringen schien mir das von MAYER und FUNK [38] und gleichzeitig auf einem anderen Weg von PRINZBACH und VEH [39] dargestellte Thietanon (48). Die Umsetzung mit Formaldehyd zu dem in der Literatur noch nicht beschriebenen 2,2,4,4-Tetra(hydroxymethyl)-thietan-3-on (49) gelang mir, wenn ich bestimmte Reaktionsbedingungen einhielt, die z.B. für die Synthese des Tetracarbinols vom Cyclopentanon nicht notwendig waren. Die anschließende Tosylierung zu 50 erbrachte nach mehrmaligen Versuchen eine maximale Ausbeute von zwanzig Prozent. Die Annahme lag nahe, - und es sprachen auch Betrachtungen am Kalottenmodell dafür -, daß es bei der Umsetzung von 49 mit p-Toluolsulfochlorid sterische Gründe sind, die eine geringe Ausbeute verursachten. Mit Sulfochloriden, die einen kleinen Rest tragen, müßte dann eine höhere Ausbeute erreichbar sein. Es bot sich, wie schon bei den vorausgegangenen Umsetzungen, auch hier das Methansulfochlorid an, das tatsächlich, in absolutem Pyridin unter Eiskühlung mit dem Tetracarbinol umgesetzt, eine Ausbeute von achtzig Prozent 51 ergab.



Dies war insofern überraschend, da Untersuchungen von FUNK und MAYER [40] zeigten, daß bei Einwirkung von sekundären Aminen auf das Thietanon Ringspaltung eintritt. Arbeitet man in Pyridin, so tritt wahrscheinlich ebenfalls teilweise Zersetzung des eingesetzten Thietanons ein, wie das Absinken der Ausbeute bei Änderung der Reaktionsbedingungen zeigte. Die hohe Ausbeute von achtzig Prozent wurde nur erreicht, wenn die Temperatur während der Reaktion nicht über -10° C anstieg und die Reaktionsdauer unter zwei Stunden lag.

Der anschließende Versuch, durch Umsetzung von 51 mit einem Überschuß an Natriumsulfid in Dimethylglykoläther zum 2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]thietan-5-on (52) zu gelangen, scheiterte. Tropfte ich die wäßrige Natriumsulfid-Lösung in das Reaktionsgemisch, so erfolgte nach Zugabe des ersten Drittels der Lösung eine heftige Reaktion und das gesamte Ausgangsprodukt polymerisierte. Eine ebenso heftige Reaktion mit gleichzeitig einsetzender Polymerisation beobachtete ich, wenn ich eine stöchiometrische Menge an

Natriumsulfid zusetzte. Auch wenn ich statt Handelspräparaten frisch bereitetes Natriumsulfid einsetzte, war der Reaktionsverlauf analog. Durch Variation der Reaktionsbedingungen versuchte ich doch noch das gewünschte Produkt 52 zu erhalten. Einleiten von Schwefelwasserstoff in eine Suspension von 51 in Triäthylamin führte jedoch ebenfalls nicht zum Erfolg.

2.5. Sulfone und Disulfone der Dithia-Dispiro-Verbindungen

Von allen dargestellten Heterodispiro-Verbindungen mit Schwefel als Hetero-Atom ließen sich auf einfachem Wege und in guter Ausbeute die entsprechenden Disulfone darstellen. Eine Ausnahme machte dabei Verbindung 42. Die Darstellung erfolgte durch Umsetzung der Dithia-Dispiro-Verbindung mit einer Lösung von 30prozentigem Wasserstoffperoxid in Eisessig und lieferte kristalline Verbindungen, die durch Waschen mit Wasser von Verunreinigungen befreit wurden. Eine Zusammenfassung aller dargestellten Disulfone zeigt Tabelle 1.

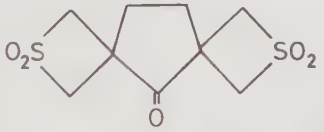
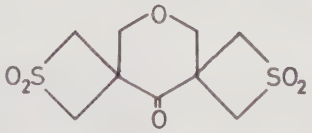
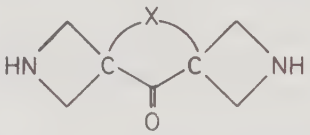
Ausgangsverbindung	Disulfon	Schmelzpunkt
22a	53	285°(Z)
31	54	295°(Z)
33	55	245°(Z)
36	 56	302°(Z)
39	57	138°(Z)
46	 58	160°(Z)

Tabelle 1 : Disulfone der entsprechenden Dithia-Dispiro-Verbindung.

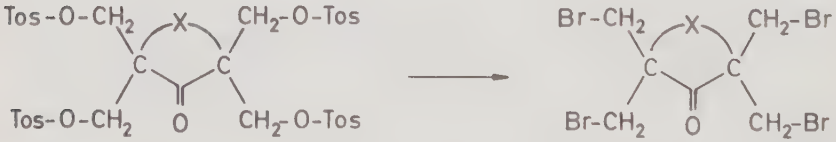
3. Versuche zur Darstellung von Heterodispiro-Verbindungen mit Stickstoff als Heteroatom

Die erfolgreich verlaufenen Versuche zur Synthese der Dispiro-Dithietane ermutigten mich dazu, die Darstellung der Stickstoffanaloga 59 in Angriff zu nehmen.



59 $X = (-CH_2-)_n \quad n = 1, 2, 3$

Hierzu schienen mir drei Synthesewege als besonders geeignet. Ausgangsprodukt sollte in allen drei Fällen die Tetrabrom-Verbindungen 61a-c sein, die aus den entsprechenden Tosylaten 60a-c sehr glatt zugänglich waren, wenn man sie in Methyläthylketon mit Lithiumbromid reagieren ließ [25]. Nach dieser Methode konnte ich neben bereits bekannten Tetra-



60a–c

60a: $X = (-CH_2-)_2$

60b: $X = (-CH_2-)_3$

60c: $X = -CH_2-O-CH_2-$

61a–c

brom-Verbindungen über die Stufe des noch nicht beschriebenen 2,2,5,5-Tetra(tosyl-oxy-methyl)-tetrahydro-4-pyrons (60c)

die entsprechende Tetrabrom-Verbindung (61c) darstellen. Interessant sind bei diesen Verbindungen die NMR-Spektren, vgl. z.B. Abb. 18, denn sie zeigen für die insgesamt acht Protonen der vier Brommethyl-Gruppen zwei Dupletts bei 3,45 ppm und 3,70 ppm mit einer Kopplungskonstanten von J = 10 Hz. Daraus läßt sich schließen, daß durch die Raumerfüllung der Bromatome die freie Drehbarkeit um die $\geq C-CH_2-Br$-Bindung aufgehoben wird. Bedingt durch die jetzt verschiedene Umgebung der Methylenprotonen kommt es zu einer unterschiedlichen chemischen Verschiebung der beiden geminalen Protonen. Sie koppeln mit einer Kopplungskonstanten von J = 10 Hz.

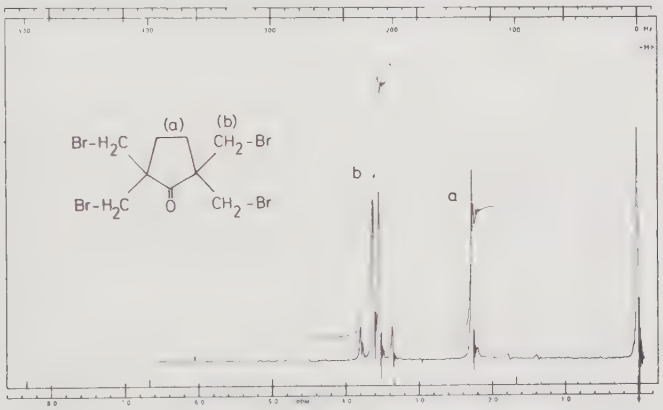
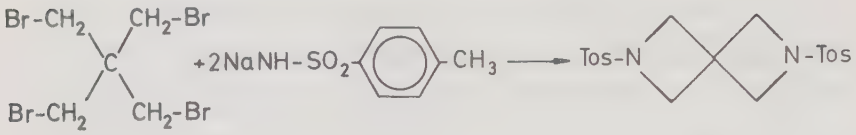


Abb. 18 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 2,2,5,5-Tetra(brommethyl)-cyclopentan-1-on (61a) ($CDCl_3$)

Eine aussichtsreiche Methode zur Überführung von 1,3-Dibromiden in Azetidinderivate schien die bekannte Umsetzung mit dem Natriumsalz des p-Toluolsulfonamids [41], die beispiels-

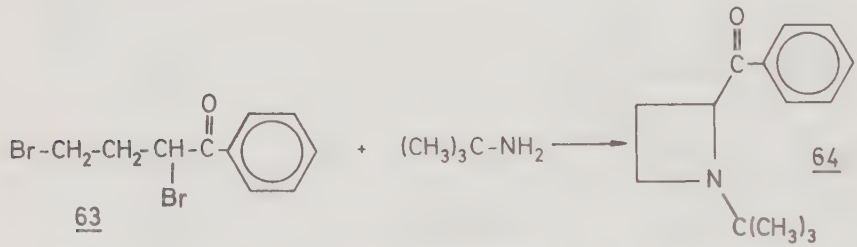
weise im Fall des Tetrabrom-pentaerythrits in mäßiger Ausbeute die Spiro-Verbindung 62 lieferte.



62

Unter gleichen Reaktionsbedingungen konnte ich jedoch lediglich das Ausgangsprodukt isolieren.

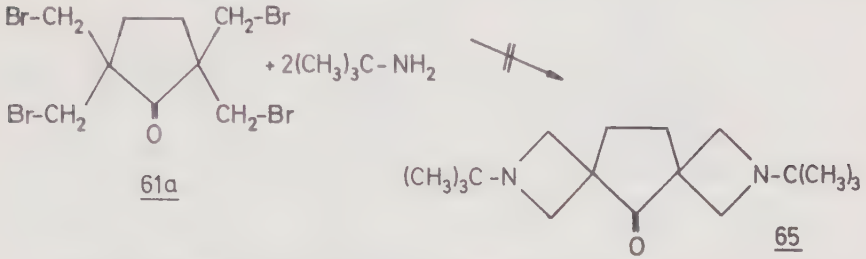
Ein neuerer Darstellungsweg nach RODEBAUGH und CROMWELL [42] geht ebenfalls von 1,3-Dibrom-Verbindungen aus und führte beispielsweise bei der Umsetzung der α,γ-Dibrom-carbonyl-Verbindung 63 mit tert.-Butylamin relativ glatt zum Azetidinderivat 64.



63 64

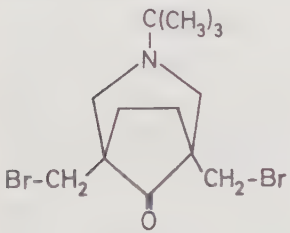
Ich setzte die Tetrabrom-Verbindung 61a gleichermaßen mit einem Überschuß an tert.-Butylamin in Acetonitril um. Selbst nach dreitägigem Erhitzen unter Rückfluß war keine Reaktion eingetreten; 61a konnte nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches quantitativ zurückgewonnen werden. Erst eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf etwa 100° C, - hierzu mußte der Versuch im Autoklaven durchgeführt werden - , erbrachte nach der üblichen Aufarbeitung neben großen Mengen Ausgangs-

produkt in 5prozentiger Ausbeute ein kristallines Reaktionsprodukt vom Schmelzpunkt 101° C.

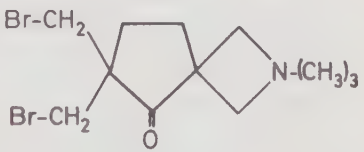


61a 65

Die Substanz enthielt laut Elementaranalyse noch Brom. Da es sich nach der alkalischen Aufarbeitung des Reaktionsansatzes nicht um ein Hydrobromid handeln konnte, hatte offensichtlich der gewünschte Ringschluß zum Diazetidin 65 nicht stattgefunden. Aus der Elementaranalyse ergab sich eine Summenformel $C_{13}H_{21}Br_2N\,O$, für die zwei mögliche Reaktionsprodukte 66a und 66b zutreffend waren.



66a



66b

Gegen Konstitution 66b sprach, daß von vier paarweise gleichen Brommethyl-Gruppen zwei mit dem Amin reagiert haben sollen, die übrigen zwei nicht. Anders lagen die Verhältnisse bei 66a. Hier sollte aus sterischen Gründen ein zweiter Ringschluß sehr erschwert sein, so daß es durchaus plausibel erschien, wenn zwei Brommethyl-Gruppen anders reagierten als die übrigen zwei.

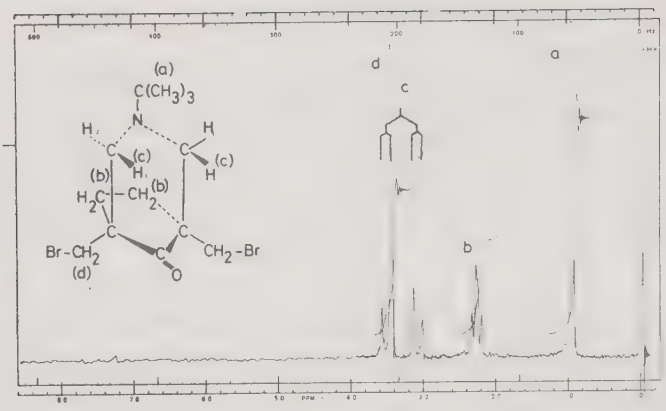
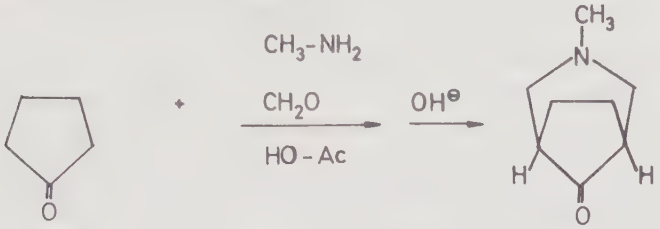


Abb. 19 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 66a ($CDCl_3$)

Beweisend für 66a war das Kernresonanzspektrum (Abb. 19), jedoch erst, wenn man es mit dem schon diskutierten Spektrum (Abb. 18) von 61a vergleicht. Im Einklang mit beiden Alternativen 66a und 66b ist das Singulett bei 0,96 ppm für die tert.-Butyl-Protonen, ein Multiplett (A_2B_2) für die Fünfring-Protonen, sowie ein AB-System der Methylenprotonen in Nachbarposition zum Stickstoffatom.

Zusätzlich findet man für die vier Methylenprotonen der Brommethylgruppen ein Singulett bei 3,45 ppm. Dies dürfte der entscheidende Unterschied zu 66b sein, für das man analog zu 61a ebenfalls ein Duplett mit J = 10 Hz erwarten sollte, da hier wie in 61a zwei Brommethylgruppen benachbart stehen. Damit dürfte die Struktur 66a als gesichert gelten, deren Grundkörper 67 schon vor einiger Zeit HOUSE und Mitarbeiter [43] nach dem folgenden Reaktionsschema durch Mannich-

Reaktion aus Cyclopentanon, Methylamin-Hydrochlorid und Formaldehyd in Eisessig dargestellt haben.



67

Versuche, ausgehend von 61b und 61c, die zu 66a analogen cyclischen Verbindungen darzustellen, konnten trotz mehrmaliger Versuche mit variierten Reaktionsbedingungen nicht realisiert werden.

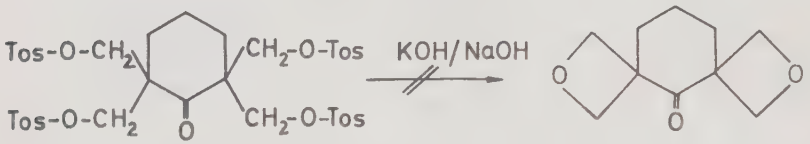
4. Heterodispiro-Verbindungen mit Sauerstoff als Heteroatom

Die pharmakologisch interessanteste Gruppe scheinen nach den Untersuchungen von GIER und Mitarbeiter [6], sowie KRANTZ und Mitarbeitern [8, 9] die Heterodispiro-Verbindungen mit Sauerstoff als Heteroatom und Cyclobutan als zentralem Ring zu sein. Zunächst versuchte ich jedoch Dioxa-Dispiro-Verbindungen mit einem cyclischen Keton als zentralem Ring zu synthetisieren. Für diese Synthese bieten sich wiederum mehrere Wege an.

4.1. Syntheseversuche mit Tetracarbinolen cyclischer Ketone

Der erste Weg besteht in der Einwirkung von Alkali auf Tosylate von Tetracarbinolen cyclischer Ketone, in Anlehnung

an die Methode von CAMPELL und FOLDI [44]. Auf diesem Wege versuchten bereits NERDEL und Mitarbeiter [45], ausgehend von 2,2,6,6-Tetra(tosyl-oxy-methyl)-cyclohexan-1-on (68), zu der entsprechenden Dioxa-Dispiro-Verbindung zu gelangen. Wie ihre

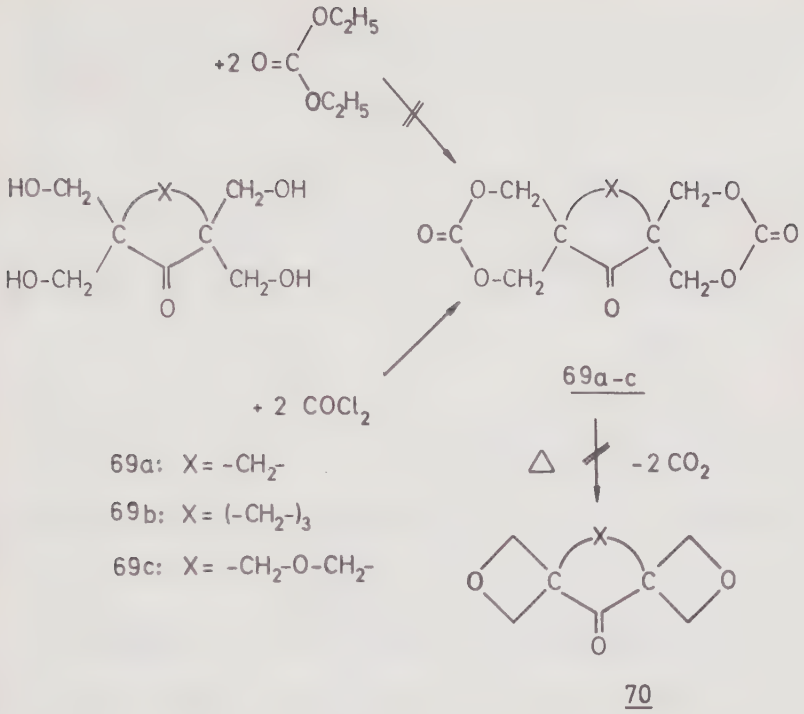


68

Untersuchungen jedoch zeigten, entstehen dabei insgesamt fünf Produkte; keines ist jedoch die gewünschte Verbindung.

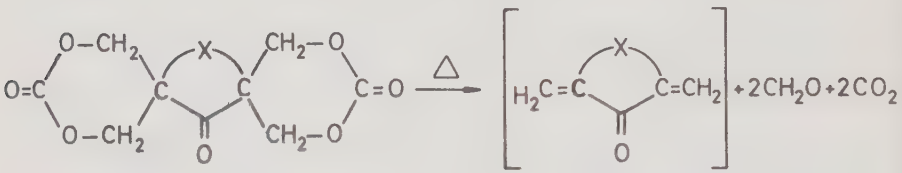
Ein weiterer Weg zur Darstellung von Dioxa-Dispiro-Verbindungen mit einem cyclischen Keton als zentralem Ring erschien möglich über die Zwischenstufe der cyclischen Carbonate 69a-c [46-48]. Anschließendes Erhitzen bei gleichzeitigem Zusatz eines basischen Katalysators sollte unter Abspaltung von Kohlendioxid zu den entsprechenden Oxetanen 70 führen.

Der Versuch, die Tetracarbinole mit Diäthylcarbonat unter Zusatz von elementarem Natrium durch Erhitzen zu den cyclischen Carbonaten umzusetzen, verlief erfolglos. Unter Abspaltung von Formaldehyd trat Zersetzung der Ausgangsstoffe ein. Als Reaktionsprodukte erhielt ich lediglich polymere Verbindungen. Erst die Umsetzung der Tetracarbinole mit Phosgen in trockenem Dimethoxyäthan führte in unterschiedlichen Ausbeuten zu den gewünschten cyclischen Carbonaten (69a-c).



Die bisher nicht beschriebenen Verbindungen 69a-c stellten Schlüsselverbindungen zur Synthese der gewünschten Dioxa-Dispiro-Verbindungen dar, wenn es gelänge, unter Alkalikatalyse jeweils zwei Moleküle Kohlendioxid aus den cyclischen Carbonaten abzuspalten. Nach SEARLES und Mitarbeitern [48] hat sich Kaliumcyanid als Katalysator für derartige Eliminierungsreaktionen besonders bewährt. Deswegen erhitzte ich die Carbonate im Hochvakuum nach Zusatz von Kaliumcyanid, ohne jedoch die erwarteten Oxetanderivate 70 isolieren zu können. Sehr wahrscheinlich wird hier die als Nebenreaktion [47] bei der Spaltung cyclischer Carbonate auftretende Abspaltung von Formaldehyd zur Hauptreaktion, weil das als

nicht isolierbares Zwischenprodukt auftretende Olefin 71 durch Resonanz mit der Carbonylgruppe stabilisiert wird. 71 dürfte



69a-c 71

unter den drastischen Reaktionsbedingungen der alkalischen Pyrolyse polymerisieren.

Es erschien nach diesen Mißerfolgen sinnvoll, den störenden Einfluß der Carbonylgruppe vorübergehend durch Ketalisierung oder durch Huang-Minlon-Reduktion aufzuheben.

Leider führten Versuche zur Ketalisierung mit Methanol/HCl, mit Glycol/Toluolsulfonsäure bzw. Thioglycol/BF_3-ätherat immer zur Zersetzung des eingesetzten Tetracarbinols. Auch Reduktionsversuche mit Zink/HCl nach CLEMMENSEN oder mit Hydrazin in Glycol nach HUANG-MINLON führten nicht zum Erfolg.

Auch ein dritter Syntheseweg, Oxetane durch Einsatz von wasserentziehenden Substanzen, wie Kaliumhydrogensulfat oder Phosphorsäure, aus 1,3 Diolen zu gewinnen, verlief erfolglos. Beim Erhitzen einer Verreibung von einem Teil 2,2,5,5-Tetra (hydroxymethyl)-cyclopentan-1-on (34) mit zwei Teilen Kaliumhydrogensulfat ging unter Normaldruck neben Wasser bei 180° C ein Öl über, das nach einiger Zeit kristallin erstarrte. Aus Ligroin umkristallisiert, erhielt ich Kristalle vom Schmelzpunkt 182° C.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 20) dieser Kristalle zeigt zwei Dupletts mit einer Kopplungskonstanten von J = 6 Hz bei 4,65 ppm bzw. 4,96 ppm, ferner zwei Singuletts bei 2,28 ppm und 3,70 ppm. Die Intensitäten verhalten sich wie 1:2:1.

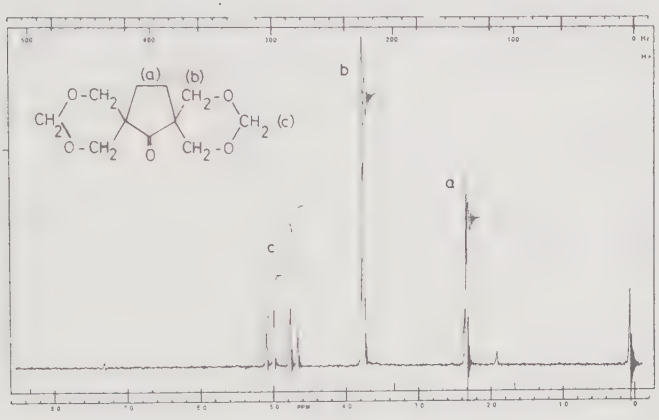
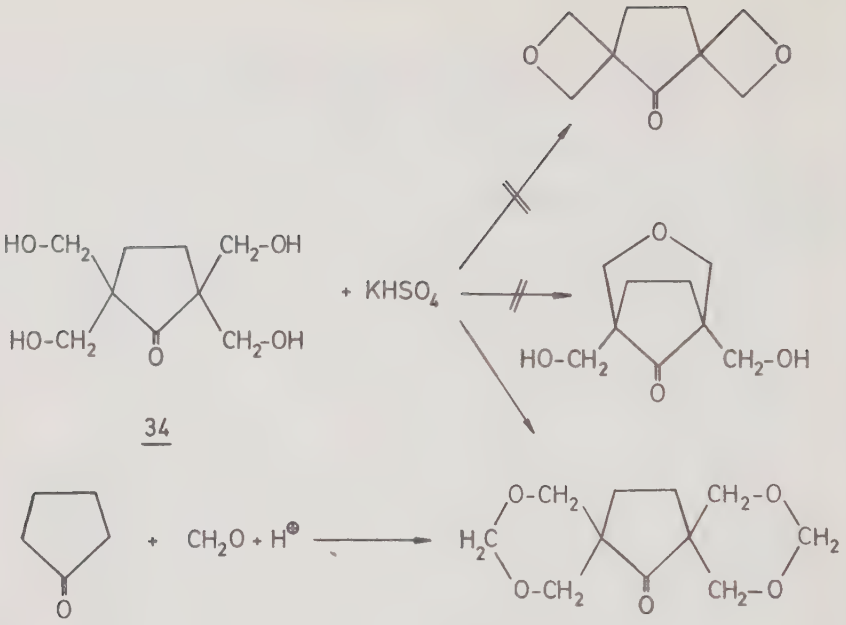


Abb. 20 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 72 ($CDCl_3$)

Einen Hinweis auf die Struktur von 72 lieferte der Vergleich mit dem NMR-Spektrum des Bismethylenäthers des Tetrahydro-4-pyrons, der als Zwischenprodukt bei der Darstellung von 44 nach OLSEN [35] anfällt. Durch Vergleich der Schmelzpunkte und durch Mischschmelzpunkt mit der nach MANNICH und BROSE [21] aus Cyclopentanon, Formaldehyd und Salzsäure dargestellten Substanz, konnte Verbindung 72 als 2,4,10,12-Tetroxa-7-oxo-dispiro[5.1.5.2]pentadecan identifiziert werden. Die Bildung von 72 erfolgte bei meiner Umsetzung durch Ringschluß zweier Hydroxymethylgruppen mit durch Säureeinwirkung freiwerdendem Formaldehyd unter Wasseraustritt nach folgendem Reaktionsschema:



34

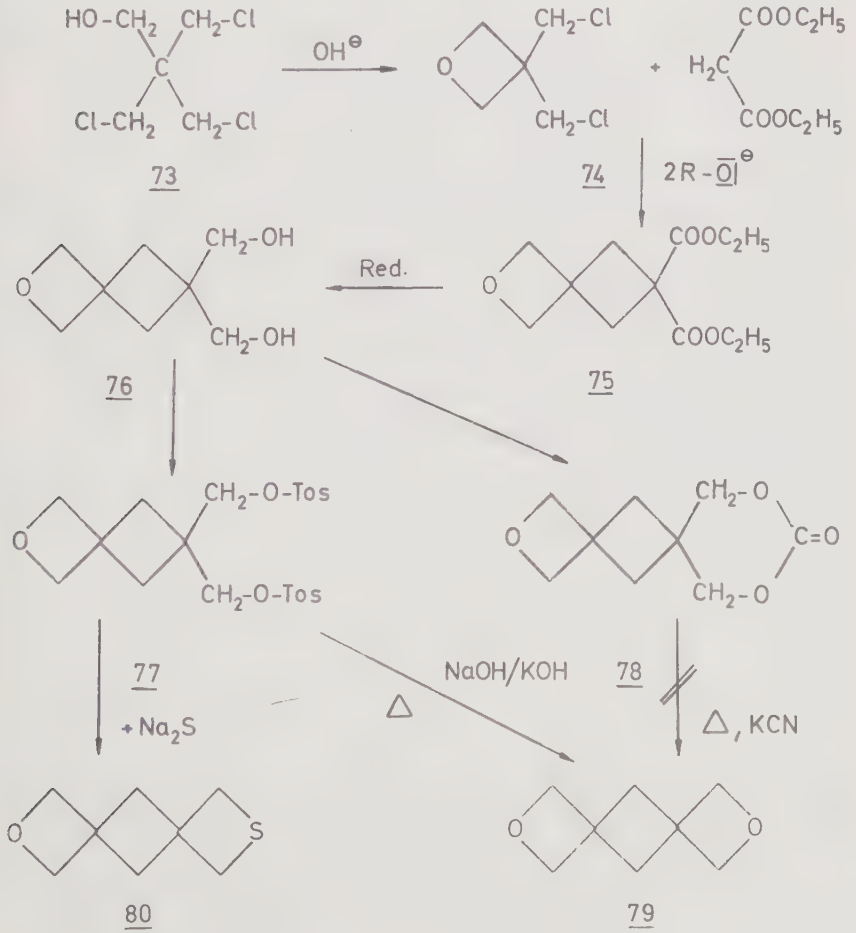
72

4.2. Reaktionen mit Derivaten des Cyclobutans

Die zahlreichen fehlgeschlagenen Cyclisierungsversuche mit den Cycloalkanon-tetracarbinolen und deren Derivaten als Ausgangsverbindungen, legten den Schluß nahe, als Ursache des Mißerfolgs die Carbonylgruppe des zentralen Rings bei den Synthesen der Dispiro-Dioxetane anzusehen.

Aus diesem Grunde wählte ich Verbindung 76 als Edukt für die Darstellung des Dioxetans 79. 76 wurde kürzlich von COCHRANE und Mitarbeitern [49] beschrieben und erschien mir

als vielversprechend, zumal schon ein Oxetanring vorgegeben war und der zentrale Ring keine Carbonylgruppe enthielt, die Anlaß zu unerwünschten Fragmentierungen geben könnte. 76 ist nach der Reaktionsfolge 73 → 76 in mittleren Ausbeuten zugänglich und kann mit p-Toluolsulfochlorid glatt in das Bistosylat 77 überführt werden. Daneben gelingt auch die Überführung in das cyclische Carbonat 78, allerdings in nur ge-



80 79

ringen Ausbeuten. Mit 77 und 78 standen nun zwei potentielle Ausgangsstoffe zur Synthese des gewünschten Dispiro-Dioxetans 79 zur Verfügung.

Bei der Pyrolysereaktion von 78 unter Katalyse von Kaliumcyanid trat jedoch nicht die gewünschte Kohlendioxid-Eliminierung ein. Es destillierte ein bald erstarrendes Öl aus der Retorte, das sich als unzersetztes Ausgangsprodukt identifizieren ließ.

Erfolgreicher verlief die Umsetzung von 77 nach der Methode von CAMPELL und FOLDI [44]. Hierzu wurde das Bistosylat in einer Schmelze aus gleichen Teilen Natrium- und Kaliumhydroxid langsam erhitzt. Dabei sammelte sich in der an die Destille angeschlossenen Kühlfalle sehr schnell eine aromatisch riechende Flüssigkeit, die nach anschließender nochmaliger Fraktionierung in den Kühler der Destille sublimierte. Aus Petroläther wurden farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 48° C erhalten. Die erhaltenen spektralen Daten stehen im Einklang mit der angenommenen Struktur.

Das relativ bandenarme IR-Spektrum (Abb. 21) zeigt die für Oxetane typische Bande bei ν_{C-O} = 970/cm.

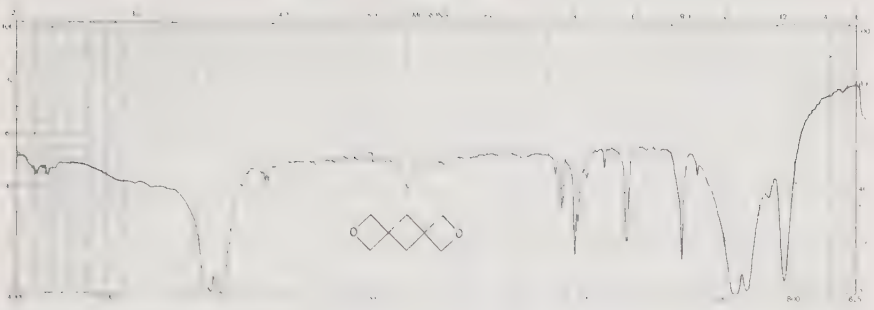


Abb. 21 : IR-Spektrum von 79 (KBr-Preßling)

Im Kernresonanzspektrum (Abb. 22) werden zwei scharfe Singuletts bei 2,47 ppm und 4,63 ppm mit einer Intensität von 8:4 registriert.

Das Massenspektrum zeigte mit M/e = 140 den berechneten Molekülpeak.

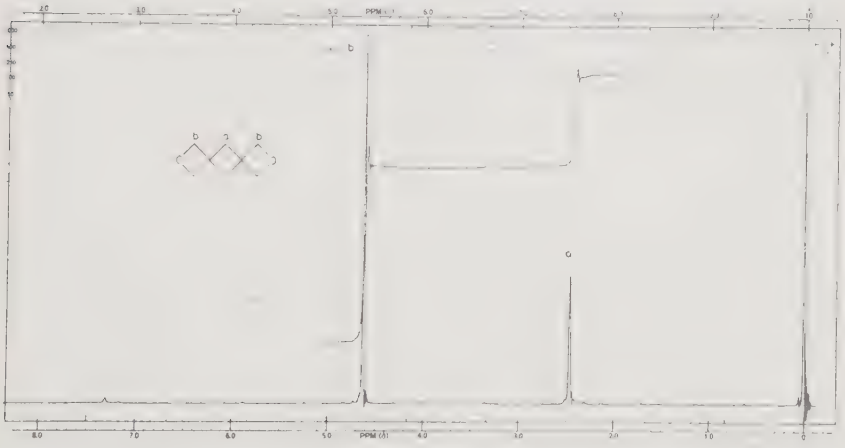


Abb. 22 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 79 ($CDCl_3$)

Das Bistosylat 77 bot auch noch in anderer Hinsicht einen sehr interessanten Aspekt. Sollte nämlich ein Ringschluß mit Natriumsulfid gelingen, so wäre erstmals die Synthese einer unsymmetrischen Dispiro-Verbindung gelungen, die drei verschiedene Vierringe, Thietan, Cyclobutan und Oxetan spiroartig miteinander verknüpft. Deswegen setzte ich 77 nach der bewährten Methode mit Natriumsulfid in Dimethylglycol um. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt ich eine ölige Flüssigkeit, die im Hochvakuum bei 62° C und 0,01 Torr destillierte, die aber im Gegensatz zu 31a und 79 nicht kristallisierte. Dies ist sehr gut mit dem unsymmetrischen Aufbau von 80 zu erklären, während 31a und 79 durch hohe Symmetrie ausgezeichnet sind. Die spektroskopischen Befunde sind mit der angenommenen Struktur sehr gut vereinbar. Das Molekülion zeigte mit dem Peak bei M/e = 156 den berechneten Wert.

Im Kernresonanzspektrum von 80 (Abb. 23) werden drei Singuletts gleicher Intensität registriert mit chemischen Verschiebungen, wie man sie für die drei verschiedenen Vierringe erwartet, nämlich bei 2,32 , 3,06 und 4,51 ppm [27].

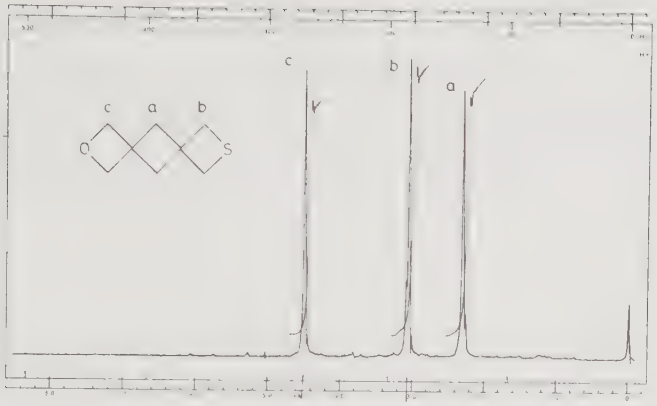


Abb. 23 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 80 ($CDCl_3$)

Schließlich konnte 80 zur weiteren Charakterisierung mit Wasserstoffperoxid in Eisessig in das entsprechende Sulfon 81

81

überführt werden, eine kristalline Verbindung vom Schmelzpunkt 143° C.

5. Zusammenfassung

1.) Im Rahmen dieser Arbeit konnten erstmals eine Reihe von Dithia-Dispiro-Verbindungen durch Ringschluß mit Natriumsulfid aus den Mesylaten der Tetracarbinole von cyclischen Ketonen dargestellt werden. Die Konstitution der gebildeten Vierringe konnte durch Vergleich mit den Kernresonanzspektren der bisher nicht bekannten 2-Thiaspiro[3.4]octan-5-on (39) und 2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]decan (31a), sowie durch Vergleich der Elektronenspektren von 2,8-Dithia-11-oxa-dispiro[3.1.3.3]dodecan-5-on (46)und der durch Reduktion der Carbonylgruppe von 46 gewonnenen Verbindung 47 bewiesen werden.

Der sterisch recht unwahrscheinliche, aber mögliche Ringschluß zum Sechsring konnte durch eingehende spektroskopische Untersuchungen ausgeschlossen werden.

2.) Versuche zur Darstellung entsprechender Diazetidin-Verbindungen mit einem cyclischen Keton als zentralem Ring gelangen nicht. Umsetzung der Tetrabrommethyl-Verbindung des Cyclopentanons (61a) mit tert.-Butylamin ergaben Ringschluß zweier Brommethylgruppen zu 3-t-Butyl-1,5-bis(brommethyl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-on (66a).

3.) Die auf mehreren Wegen versuchte Darstellung von Dioxa-Dispiro-Verbindungen mit einem cyclischen Keton als zentralem Ring verlief erfolglos. Am Gelingen der durchgeführten Reaktionswege hinderte stets die Carbonylgruppe, die Anlaß zu unerwünschten Fragmentierungen war. Versuche zur vorübergehenden Aufhebung des Einflusses der Carbonylgruppe durch

bekannte Reaktionen scheiterten wahrscheinlich auf Grund sterischer Hinderung durch voluminöse Seitengruppen. Erfolgreich verlief dagegen die Synthese der Dioxa-Dispiro-Verbindungen mit Cyclobutan als zentralem Ring. Daneben gelang erstmals auch die Synthese einer unsymmetrischen Dispiro-Verbindung, bestehend aus Oxetan-, Thietan- und Cyclobutanring.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-Gerät ermittelt und sind unkorrigiert angegeben.

Die IR-Spektren wurden mit den Geräten 221 und 237 von Perkin-Elmer, die NMR-Spektren mit den Spektrometern Varian A-60-A und T-60 aufgenommen. Zur Aufnahme der Elektronenspektren wurde das Zeiss-Photometer PMQ II verwendet.

Die massenspektroskopischen Untersuchungen wurden mit dem ATLAS CH-4 Gerät und dem GCMS-System VARIAN-MAT 111 durchgeführt.

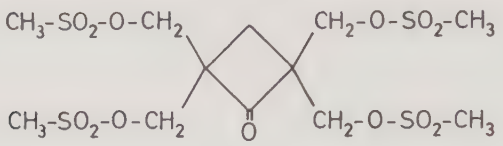
Elementaranalysen wurden mit dem 185 Carbon-Hydrogen-Nitrogen-Analyser der Firma Hewlett-Packhard durchgeführt.

Die Angabe der charakteristischen Banden der IR-Spektren, erfolgt in cm^{-1}.

Die Hauptmaxima der Elektronenspektren sind in $\lambda_{max.}$ (nm) ($\log \varepsilon$) angegeben.

Bei den NMR-Spektren ist die Verschiebung der Signale zu tieferem Feld gegenüber Tetramethylsilan als internem Standard in ppm angegeben (δ - Skala) (s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett).

2,2,4,4-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-cyclobutan-1-on (21)



200 ml trockenes Pyridin werden unter Kühlung mit Eis/Kochsalz mit 45,8 g (0,4 Mol) Methansulfochlorid versetzt. Anschließend läßt man unter Rühren eine Lösung von 19,0 g (0,1 Mol) 2,2,4,4-Tetra(hydroxymethyl)-cyclobutan-1-on in 100 ml trockenem Pyridin zutropfen, rührt noch weitere drei Stunden bei -10° C und gießt auf Eis. Das Mesylat fällt dabei kristallin an.

Ausbeute: 40,0 g (80 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 168° C (Äthanol/Aceton 1:2)

Analyse: $C_{12}H_{22}O_{13}S_4$ (502,6)

Ber.:	C 28,69	H 4,41	S 25,52
Gef.:	C 28,44	H 4,51	S 25,05

2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]decan-5-on (22a)

Unter Rühren wird zu einer siedenden Lösung von 50,2 g (0,1 Mol) 2,2,4,4-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-cyclobutan-1-on

in 250 ml Glycoldimethyläther eine Lösung von 72,0 g (0,3 Mol) Natriumsulfid · 9 Mol Wasser in möglichst wenig Wasser zugegeben. Diese Mischung wird 24 Stunden gekocht und nach dem Erkalten mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abziehen des Lösungsmittels am Rotavapor am Hochvakuum im Heißluftbad destilliert. Zwischen 90 - 105° C (0,1 Torr) geht ein gelbliches Öl über, das nach einiger Zeit durchkristallisiert.

Ausbeute: 0,56 g (3 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 97° C (Ligroin)

Analyse: $C_8H_{10}O\,S_2$ (186,3)

Ber.: C 51,58 H 5,41

Gef.: C 51,10 H 5,42

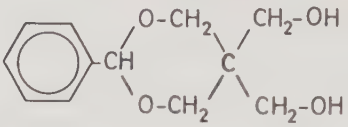
Mol.-Gew. 186 (massenspektrometr.)

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max.}$ = 283 nm ($\log \varepsilon$ = 2,01)

IR (KBr): 2900, 1770 (Keton C=O), 1430, 1275, 1245, 1180, 1165, 1105, 995, 910, 708 cm^{-1} (C-S-Schwingung)

NMR (CCl_4): δ s 2,48 (2) Cyclobutanon-H; d 3,07 (4), d 3,55 (4) Thietanring-H, J = 9,5 Hz.

2-Phenyl-5,5-bis(hydroxymethyl)-1,3-dioxacyclohexan (25)



30,8 g (0,1 Mol) 5,5-Diäthoxycarbonyl-2-phenyl-1,3-dioxacyclohexan gelöst in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran werden unter Rühren und Kühlung zu einer Suspension von 10,0 g Lithium-Aluminiumhydrid in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Nach beendeter Zugabe wird das überschüssige Lithium-Aluminiumhydrid vorsichtig mit Wasser zerstört. Der gebildete Niederschlag wird über eine Nutsche abgetrennt. Das Tetrahydrofuran wird am Rotavapor abgezogen. Zurück bleiben Kristalle, die aus Äthanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 16,8 g (75 % d.Th.)

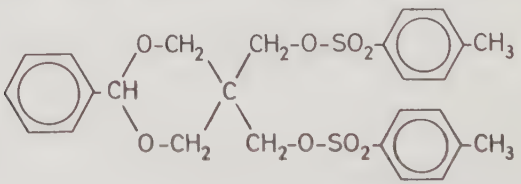
Schmelzpunkt: 133° C (Äthanol)

Analyse: $C_{12}H_{16}O_4$ (224,3)

Ber.: C 64,25 H 7,19

Gef.: C 64,00 H 6,86

2-Phenyl-5,5-bis(tosyl-oxy-methyl)-1,3-dioxacyclohexan (26)



22,5 g (0,1 Mol) 25 werden in 100 ml Pyridin gelöst, mit Eis/Kochsalz auf -5° C abgekühlt und langsam eine Lösung

von 38,1 g (0,2 Mol) p-Toluolsulfochlorid in 100 ml Pyridin zugetropft, so daß die Temperatur nicht über -2° C ansteigt. Nach 12 Stunden Stehenlassen wird auf eine Mischung von 300 ml Salzsäure und 300,0 g Eis gegossen, wobei sich das ölige Tosylat abscheidet und nach Kühlen in Eis kristallin erstarrt. Die Kristalle werden abgesaugt und mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und aus Äthanol unter Zusatz von Chloroform umkristallisiert.

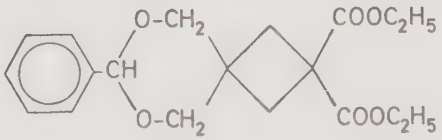
Ausbeute: 38,3 g (72 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 173° C (Äthanol/Chloroform)

Analyse: $C_{26}H_{28}O_8S_2$ (532,65)

Ber.:	C 58,63	H 5,31	S 12,05
Gef.:	C 58,38	H 5,76	S 11,48

2,2-Diäthoxycarbonyl-7-phenyl-6,8-dioxaspiro[3.5]nonan (27)



In einem 500 ml-Kolben werden 6,2 g Natrium in 50 ml absolutem Xylol granuliert. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt mit weiteren 300 ml absolutem Xylol in einen mit Rührer, Rückflußkühler und $CaCl_2$-Rohr versehenen 1 L-Dreihalskolben übergeführt. Unter Rühren läßt man dann 72,5 g Malonsäurediäthylester zutropfen und erhitzt, nachdem sich das meiste Natrium umgesetzt hat, auf 150° C. Zur fast klaren

Lösung gibt man portionsweise 60,0 g 26 und erhitzt 48 Stunden. Nach dem Erkalten gibt man unter Rühren gerade so viel Wasser zu, daß sich der gebildete Niederschlag löst. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt und noch zweimal mit Xylol extrahiert. Die vereinigten Xylolphasen werden dann mit 1n-HCl und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Xylol im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Ligroin ausgezogen. Die vereinigten Ligroinauszüge werden im Vakuum abgedampft. Zurück bleiben Kristalle.

Ausbeute: 7,3 g (56 % d.Th., bezogen auf umgesetztes Tosylat)

Schmelzpunkt: 89° C (Ligroin)

Analyse: $C_{19}H_{24}O_6$ (348,4)

Ber.: C 65,49 H 6,94

Gef.: C 65,94 H 6,95

2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]decan (31a)

In einem 250 ml Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler, werden 16,0 g (0,02 Mol) 1,1,3,3-Tetra(tosyl-oxy-methyl)-cyclobutan in 75 ml Dimethylglycoläther gelöst unter Erhitzen auf 110° C. Anschließend wird eine Lösung von 14,4 g $Na_2S \cdot 9\ H_2O$ (0,06 Mol) in möglichst wenig Wasser zugetropft. Zur besseren Mischbarkeit der beiden

Phasen wird etwas Äthanol zugesetzt. Die Mischung wird 36 Stunden gekocht. Nach dem Erkalten wird ausgefallenes Natriumtosylat in Wasser gelöst und die gesamte Lösung mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet, und das Methylenchlorid im Vakuum abgedampft. Die zurückbleibenden Kristalle werden in Methanol gelöst und durch Wasserzusatz ausgefällt.

Ausbeute: 1,8 g (52 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 49° C (Methanol/Wasser)

Analyse: $C_8H_{12}S_2$ (172,3)

Ber.: C 55,77 H 7,02 S 37,22

Gef.: C 55,48 H 7,11 S 36,85

Mol.-Gew.: 172 (massenspektrometr.)

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max.}$ = 268 nm ($\log \varepsilon$ = 2,088)

IR (KBr): 2965, 2950, 2920, 2850, 2830, 1440, 1430, 1422, 1268, 1181, 1176, 1064, 984, 785, 682 cm^{-1} (C-S-Bande)

NMR (d_1-Chloroform): δ s 2,33 (4) Cyclobutan-H; s 3,20 (8) Thietan-H.

2,2,6,6-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-spiro[3.3]heptan (32b)

Umsetzung analog Vorschrift für 21.

Eingesetzte Mengen: 10,8 g (0,05 Mol) 2,2,6,6-Tetra(hydroxy-methyl)-spiro[3.3]heptan
22,9 g (0,2 Mol) Methansulfochlorid

Ausbeute: 32,7 g (62 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 98° C (Äthanol/Aceton)

Analyse: $C_{15}H_{28}O_{12}S_4$ (528,7)

Ber.:	C 34,07	H 5,35	S 24,26
Gef.:	C 34,29	H 5,39	S 24,88

2,10-Dithia-trispiro[3.1.1.3.1.1]tridecan (33)

Darstellung analog Vorschrift für 31a.

Eingesetzte Mengen: 16,6 g (0,02 Mol) 2,2,6,6-Tetra(tosyl-oxy-methyl)-spiro[3.3]heptan
14,4 g $Na_2S \cdot 9\ H_2O$ (0,06 Mol)

Ausbeute: 2,3 g (54 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 54° C (Methanol/Wasser)

Analyse: $C_{11}H_{16}S_2$ (212,4)

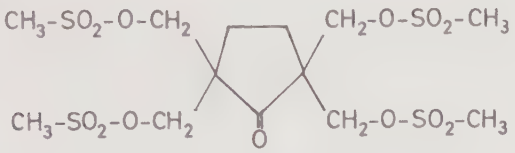
Ber.:	C 62,20	H 7,59	S 30,20
Gef.:	C 61,88	H 7,70	S 30,82

Mol.-Gew.: 212 (massenspektrometr.)

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max.}$ = 268 nm ($\log \varepsilon$ = 2,089)

NMR ($CDCl_3$): δ s 2,10 (8) Cyclobutanringe-H;
s 3,15 (8) Thietanringe-H.

2,2,5,5-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-cyclopentan-1-on (35)



Darstellung analog Vorschrift für 21.

Eingesetzte Mengen: 20,4 g (0,1 Mol) 2,2,5,5-Tetra(hydroxy-methyl)-cyclopentan-1-on

45,8 g (0,4 Mol) Methansulfochlorid

Ausbeute: 43,0 g (83 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 154° C (Äthanol/Aceton)

Analyse: $C_{13}H_{24}O_{13}S_4$ (516,6)

Ber.:	C 30,23	H 4,69	S 24,83
Gef.:	C 30,39	H 4,70	S 25,00

2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.2]undecan-5-on (36)

Darstellung analog Vorschrift für 22a.

Eingesetzte Mengen: 51,6 g (0,1 Mol) 32b

72,0 g (0,3 Mol) $Na_2S \cdot 9\ H_2O$

Bei der Destillation am Hochvakuum im Heißluftbad geht bei 160 - 180° C (0,02 Torr) ein gelbliches Öl über, das beim Anreiben erstarrt.

Ausbeute: 5,0 g (25 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 92° C (Ligroin)

Analyse: $C_9H_{12}O\,S_2$ (200,3)

Ber.: C 53,98 H 6,04 S 32,02

Gef.: C 54,11 H 6,11 S 32,03

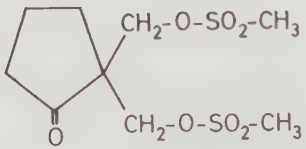
Mol.-Gew.: 200 (massenspektrometr.)

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max.}$ = 287 nm ($\log \varepsilon$ = 2,192)

IR (KBr): 2900, 1735 (Keton C=O), 1458, 1448, 1430, 1325, 1265, 1191, 1159, 1018, 1006, 960, 920, 916, 728 cm^{-1} (C-S-Schwingung)

NMR (Benzol): δ s 1,55 (4) Cyclopentanon-H; d 2,22 (4), d 3,26 (4) Thietan-H, J = 9,5 Hz

2,2-Di(mesyl-oxy-methyl)-cyclopentan-1-on (38)



Darstellung analog Vorschrift für 21.

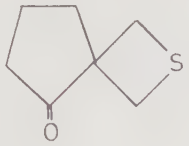
Eingesetzte Mengen: 14,4 g (0,1 Mol) 2,2-Bis(hydroxymethyl)-cyclopentan-1-on

22,9 g (0,2 Mol) Methansulfochlorid

Ausbeute: ca. 25,0 g (84 % d.Th.)

Das flüssige Mesylat wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet.

2-Thia-spiro[3.4]octan-5-on (39)



Darstellung aus 30,0 g (0,1 Mol) 38 und 36,0 g (0,15 Mol) Natriumsulfid · 9 Mol Wasser analog Vorschrift 22a.

Die Destillation am Hochvakuum ergibt eine farblose Flüssigkeit, die bei 87° C und 1,5 Torr übergeht und einen Brechungsindex von $n_D^{20°}$ = 1,535 aufweist.

Ausbeute: 1,42 g (10 % d.Th.)

Analyse: $C_7H_{10}O\,S_2$ (142,2)

Ber.: C 59,12 H 7,09 S 22,55

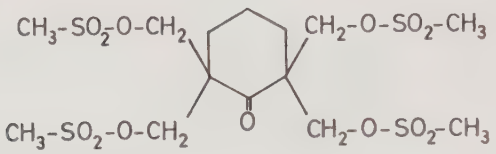
Gef.: C 58,83 H 6,98 S 22,54

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max.}$ = 286 nm ($\log \varepsilon$ = 1,870)

IR (Film): 2920, 1740 (Keton C=O), 1458, 1410, 1321, 1257, 1164, 986, 925 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ m 2,02 (6) Cyclopentanon-H; d 2,84 (2), d 3,41 (2) J = 9,5 Hz. Thietan-H.

2,2,6,6-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-cyclohexan-1-on (42)



Darstellung aus 21,8 g (0,1 Mol) 2,2,6,6-Tetra(hydroxymethyl)-cyclohexan-1-on und 45,8 g (0,4 Mol) Methansulfochlorid analog Vorschrift für 21.

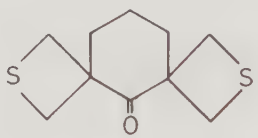
Ausbeute: 46,6 g (88 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 108° C (Äthanol/Aceton)

Analyse: $C_{14}H_{26}O_{13}S_4$ (530,6)

Ber.:	C 31,68	H 4,94	S 24,19
Gef.:	C 31,65	H 4,84	S 24,19

2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.3]dodecan-5-on (43)



Darstellung aus 53,0 g (0,1 Mol) 42 und 72,0 g (0,4 Mol) Natriumsulfid · 9 Mol Wasser analog Vorschrift 22a.

Bei der Destillation geht bei 150 - 165° C (0,1 Torr) ein gelbliches Öl über, das kurze Zeit später durchkristallisiert. Umkristallisiert aus Ligroin, erhält man farblose Kristalle.

Ausbeute: 4,26 g (20 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 138° C (Ligroin)

Analyse: $C_{10}H_{14}O\,S_2$ (214,4)

Ber.: C 56,09 H 6,58 S 29,93

Gef.: C 56,07 H 6,68 S 29,99

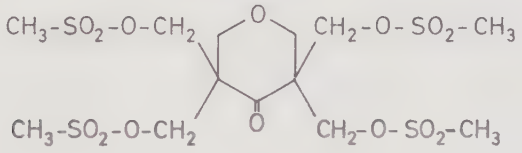
Mol.-Gew.: 214 (massenspektrometr.)

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max.}$ = 284 nm ($\log \varepsilon$ = 2,142)

IR (KBr): 2930, 1708 (Keton C=O), 1450, 1361, 1340, 1309, 1178, 1138, 947, 926, 866 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ m 1,81 (2); m 2,26 (4); d 2,62 (4); d 3,85 (4) Thietanring-H J = 9,5 Hz.

3,3,5,5-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-tetrahydro-4-pyron (45)



Darstellung aus 22,0 g (0,1 Mol) 3,3,5,5-Tetra(hydroxymethyl)-tetrahydro-4-pyron und 45,8 g (0,4 Mol) Methansulfochlorid analog der Vorschrift für 21.

Ausbeute: 39,5 g (74 % d.Th.)

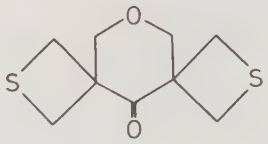
Schmelzpunkt: 162° C (Aceton)

Analyse: $C_{13}H_{24}O_{14}S_4$ (532,6)

Ber.: C 29,31 H 4,54 S 24,08

Gef.: C 29,67 H 4,38 S 23,94

2,8-Dithia-11-oxa-dispiro[3.1.3.3]dodecan-5-on (46)



26,6 g (0,05 Mol) 45, gelöst in Dimethylglycoläther, werden in einem Kolben zum Sieden erhitzt. Unter Rühren werden dieser Lösung eine wäßrige Lösung von 36,0 g (0,4 Mol) Natriumsulfid · 9 Mol Wasser zugesetzt. Nach 24stündigem Kochen wird die Mischung nach dem Erkalten dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und im Anschluß daran wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Zurück bleiben Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Ligroin einen Schmelzpunkt von 147° C aufweisen.

Ausbeute: 3,3 g (31 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 147° C (Ligroin)

Analyse: $C_9H_{12}O_2S_2$ (216,3)

Ber.: C 49,97 H 5,59 S 29,65

Gef.: C 49,53 H 5,50 S 29,65

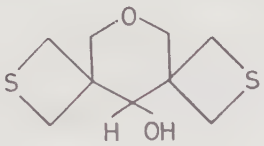
Mol.-Gew.: 216 (massenspektrometr.)

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max.}$ = 284 nm (log ε = 2,131)

IR (KBr): 2930, 2840, 1715 (Keton C=O), 1440, 1360, 1296, 1255, 1217, 1198, 1180, 1112, 1084, 960, 939, 898 cm^{-1}.

NMR ($CDCl_3$): δ d 2,64 (4), d 3,82 (4) Thietan-H; s 4,19 (4) Tetrahydro-4-pyron-H.

2,8-Dithia-11-oxa-dispiro[3.1.3.3]dodecan-5-ol (47)



216 mg (1 mMol) 46 werden in einem 50-ml-Kolben in 10 ml Methanol gelöst. Dieser Lösung werden 140 mg Natrium-Bor-Hydrid, gelöst in 2 ml Wasser, zugesetzt. Nach 3 Stunden Reaktionszeit werden beide Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 113 mg (52 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 158° C (Ligroin)

Analyse: $C_9H_{14}O_2S_2$ (218,3)

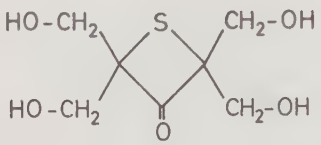
Ber.: C 49,51 H 6,46

Gef.: C 50,06 H 6,49

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max.}$ = 263 nm ($\log\varepsilon$ = 2,087)

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (O-H-Bande), keine C=O-Bande.

2,2,4,4-Tetra(hydroxymethyl)-thietan-3-on (49)



17,6 g (0,2 Mol) Thietanon-3 werden in 68,5 g (0,8 Mol, bezogen auf Formaldehyd) Formalin-Lösung (35%ig) suspendiert. Unter Eiskühlung und Rühren wird so lange Calciumoxid zugesetzt, bis die nunmehr klare Lösung alkalisch bleibt. Es wird weitere 24 Stunden unter Kühlung gerührt. Die nach dieser Zeit ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Wasser oder Eisessig umkristallisiert.

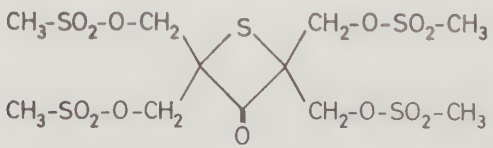
Ausbeute: 23,0 g (55 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 174° C (Z) (Wasser)

Analyse: $C_7H_{12}O_5S$ (208,2)

Ber.:	C 40,38	H 5,81	S 15,39
Gef.:	C 39,91	H 5,73	S 15,32

2,2,4,4-Tetra(mesyl-oxy-methyl)-thietan-3-on (50)



Darstellung aus 20,8 g (0,1 Mol) 49 und 45,8 g (0,4 Mol) Methansulfochlorid analog Vorschrift für 21. Es ist darauf

zu achten, daß die Temperatur nicht über -10° C ansteigt. Jeder Temperaturanstieg mindert die Ausbeute. Die Reaktion wird nach zwei Stunden abgebrochen, die Mischung wird auf Eis geschüttet. Dabei fällt 50 kristallin an.

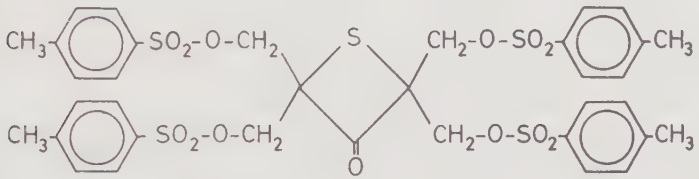
Ausbeute: 42,4 g (81,5 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 159° C (Eisessig)

Analyse: $C_{11}H_{20}O_{13}S_5$ (520,6)

Ber.:	C 25,38	H 3,88	S 30,80
Gef.:	C 25,71	H 4,31	S 30,75

2,2,4,4-Tetra(tosyl-oxy-methyl)-thietan-3-on (51)



Unter Rühren wird zu einer Lösung von 10,4 g (0,05 Mol) 49, die mit einer Eis/Kochsalz-Mischung auf -5° C abgekühlt wird, in abs. Pyridin eine Lösung von 38,1 g p-Toluolsulfochlorid in absolutem Pyridin in der Weise zugetropft, daß die Temperatur nicht über -2° C ansteigt. Nach zweistündigem Rühren bei gleichzeitigem Kühlen wird auf eine Mischung von 300 ml Salzsäure mit 300 g Eis gegossen. Das Tosylat fällt zähflüssig an und kristallisiert erst nach Kochen mit Methanol.

Ausbeute: 8,45 g (20,5 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 168° C (Äthanol/Chloroform)

Analyse: $C_{35}H_{36}O_{13}S_5$ (825,01)

Ber.:	C 50,95	H 4,40	S 19,44
Gef.:	C 50,56	H 4,60	S 19,59

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Disulfone: (53) - (58)

Etwa 200 mg Substanz werden in 2 ml Eisessig gelöst und mit der gleichen Menge an 30prozentiger Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt. Nach einiger Zeit bilden sich Kristalle, die abgesaugt werden und mit Wasser mehrmals gewaschen werden.

2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]decan-5-on-2,2,8,8-tetroxid (53)

Darstellung analog obiger Vorschrift.

Eingesetzte Mengen: 186 mg 22a

Ausbeute: 225 mg (90 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 285° C (Z)

Analyse: $C_8H_{10}O_5S_2$ (250,3)

Ber.:	C 38,38	H 4,03
Gef.:	C 38,26	H 3,97

2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.1]decan-2,2,8,8-tetroxid (54)

Darstellung analog allgemeiner Vorschrift.

Eingesetzte Menge: 172 mg 31a

Ausbeute: 193 mg (82 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 295° C (Z)

Analyse: $C_8H_{12}O_4S_2$ (236,3)

Ber.:	C 40,64	H 5,12	S 27,14
Gef.:	C 40,77	H 5,23	S 27,23

2,10-Dithia-trispiro[3.1.1.3.1.1]tridecan-2,2,10,10-tetroxid (55)

Darstellung analog allgemeiner Vorschrift.

Eingesetzte Mengen: 212 mg 33

Ausbeute: 216 mg (78 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 245° C (Z)

Analyse: $C_{11}H_{16}O_4S_2$ (276,4)

Ber.:	C 47,80	H 5,84	S 23,20
Gef.:	C 48,24	H 5,75	S 21,98 (Dieser zu geringe Wert ist durch frühzeitiges Entweichen von SO_2 bedingt).

2,8-Dithia-dispiro[3.1.3.2]undecan-5-on-2,2,8,8-tetroxid (56)

Darstellung analog allgemeiner Vorschrift.

Eingesetzte Mengen: 200 mg 36

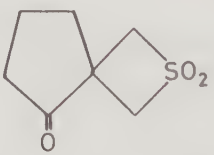
Ausbeute: 243 mg (92 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 302° C (Z)

Analyse: $C_9H_{12}O_5S_2$ (264,3)

Ber.:	C 40,89	H 4,58	S 24,26
Gef.:	C 40,51	H 4,51	S 24,65

2-Thia-spiro[3.4]octan-5-on-2,2-dioxid (57)



Darstellung analog allgemeiner Vorschrift.

Eingesetzte Menge: 142 mg 39

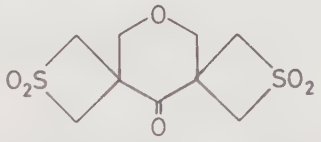
Ausbeute: 150 mg (86 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 138° C

Analyse: $C_7H_{10}O_3S$ (174,2)

Ber.:	C 48,27	H 5,79	S 18,41
Gef.:	C 48,43	H 5,82	S 18,20

2,8-Dithia-11-oxa-dispiro[3.1.3.3]dodecan-5-on-2,2,8,8-tetroxid (58)



Darstellung analog allgemeiner Vorschrift.

Eingesetzte Menge: 216 mg 46

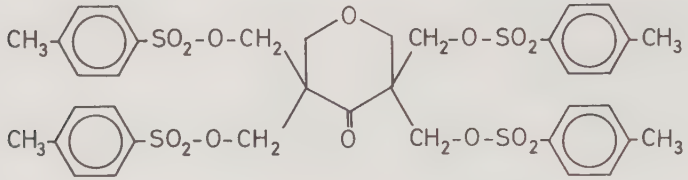
Ausbeute: 245 mg (87 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 160° C (Z)

Analyse: $C_9H_{12}O_6S_2$ (280,3)

Ber.:	C 38,56	H 4,31	S 22,88
Gef.:	C 38,31	H 4,21	S 22,50

3,3,5,5-Tetra(tosyl-oxy-methyl)-tetrahydro-4-pyron (60c)



Darstellung analog Vorschrift für 26

Eingesetzte Mengen: 22,0 g (0,1 Mol) 3,3,5,5-Tetra(hydroxy-methyl)-tetrahydro-4-pyron

76,3 g (0,4 Mol) p-Toluolsulfochlorid

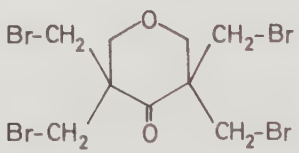
Ausbeute: 51,0 g (61 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 92° C (Äthanol/Chloroform)

Analyse: $C_{37}H_{40}O_{14}S_4$ (837,0)

Ber.:	C 53,10	H 4,82	S 15,32
Gef.:	C 53,18	H 4,92	S 15,59

3,3,5,5-Tetra(brommethyl)-tetrahydro-4-pyron (61c)



41,8 g (0,05 Mol) von 60c und 50,0 g Lithiumbromid werden in 75 ml Methyläthylketon suspendiert und unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Nach kurzer Zeit erfolgt die Reaktion, nach deren Abklingen wird noch weitere drei Stunden erhitzt. Man läßt das Reaktionsgemisch erkalten und löst das angefallene

Lithiumtosylat durch Wasserzusatz. Dabei bilden sich zwei Phasen, von denen man die wäßrige Phase abtrennt, und die organische Phase noch weitere zweimal mit Wasser ausschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das organische Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Zurück bleiben Kristalle, die aus Cyclohexan umkristallisiert werden.

Ausbeute: 14,5 g (61,5 % d.Th.)

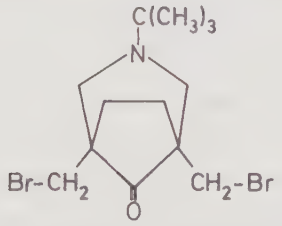
Schmelzpunkt: 133° C (Cyclohexan)

Analyse: $C_9H_{12}O_2Br_4$ (471,8)

Ber.: C 22,91 H 2,56

Gef.: C 22,66 H 2,51

3-t-Butyl-1,5-bis(brommethyl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-on (66a)



In einem 500-ml-Autoklaven wird eine Lösung von 22,8 g (0,05 Mol) 2,2,5,5-Tetra(brommethyl)-cyclopentan-1-on und 21,6 g t-Butylamin (0,3 Mol) in 380 ml Acetonitril 24 Stunden unter Rühren auf 100° C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Dem Rückstand wird abs. Äther zugesetzt und das ausgefallene t-Butylamin-Hydrobromid abgesaugt. In das Filtrat wird eine Minute lang HCl-Gas eingeleitet, wobei sich ein Niederschlag bildet. Dieser Niederschlag wird abgesaugt, in Wasser gelöst dann

200 ml Äther zugesetzt. Diesem Gemisch fügt man im Überschuß festes Natriumbicarbonat zu. Anschließend trennt man die beiden Phasen, die wäßrige Phase wird noch einmal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuum abgedampft. Zurück bleibt eine zähflüssige Substanz, die nach einiger Zeit kristallisiert. Aus n-Hexan umkristallisiert erhält man leicht gefärbte, aromatisch riechende Kristallnadeln.

Ausbeute: 0,92 g (5 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 101° C (n-Hexan)

Analyse: $C_{13}H_{21}N\,O\,Br_2$ (367,1)

Ber.: C 42,53 H 5,77 N 3,82

Gef.: C 42,44 H 5,56 N 4,03

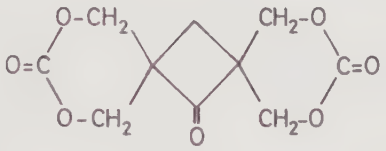
NMR ($CDCl_3$): δ s 0,96 (9) t-Butyl-H; m 2,26 (4) Cyclopentanonring-H; d 3,08 (2) und d 3,52 (2) J = 7,4 Hz s 3,25 (4) Brommethylgruppen-H.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung cyclischer Carbonate, ausgehend von Tetracarbinolen cyclischer Ketone.

In einem 250-ml-Kolben mit Magnetrührer und Tropftrichter werden 0,1 Mol der entsprechenden Tetra-hydroxymethyl-Verbindung in 50 ml abs. Dimethoxyäthan suspendiert. Der Kolben wird in ein Eisbad gestellt und auf 0° C abgekühlt. Zu der gekühlten Suspension wird eine Lösung von 19,6 g (0,2 Mol) Phosgen in 50 ml Dimethoxyäthan langsam zugetropft. Unter weiterer Kühlung wird nach dem Lösen des Tetracarbinols (ca. 4 Stunden) noch weitere 8 Stunden gerührt. Nach dieser

Zeit wird Pyridin zugesetzt. Es fällt Pyridin-Hydrochlorid aus. Auf Wasserzusatz erfolgt Lösung des Pyridin-HCl und Zersetzung von nicht umgesetzten Phosgen. Gleichzeitig fällt eine kristalline Substanz aus, die abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen wird. Aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert, erhält man farblose Kristalle.

2,4,10,12-Tetroxa-3,7,11-trioxo-dispiro[5.1.5.1]tetradecan (69a)



Darstellung analog allg. Vorschrift.

Eingesetzte Menge: 9,5 g (0,05 Mol) 20

9,8 g (0,1 Mol) Phosgen

Ausbeute: 1,9 g (16 % d.Th.)

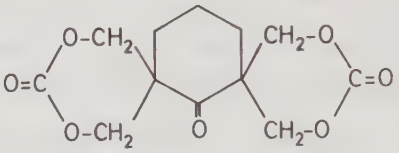
Schmelzpunkt: > 360° C (Z)

Analyse: $C_{10}H_{10}O_7$

Ber.: C 49,59 H 4,17

Gef.: C 48,72 H 4,42

2,4,10,12-Tetroxa-3,7,11-trioxo-dispiro 5.1.5.3 hexadecan (69b)



Darstellung analog allg. Vorschrift.

Eingesetzte Menge: 10,9 g (0,05 Mol) 41

9,8 g (0,1 Mol) Phosgen

Ausbeute: 7,8 g (58 % d.Th.)

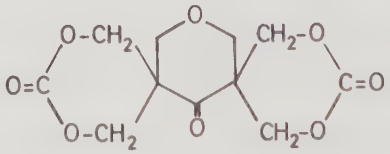
Schmelzpunkt: > 360° C (Z) (DMSO)

Analyse: $C_{12}H_{14}O_7$ (270,2)

Ber.: C 53,34 H 5,22

Gef.: C 53,62 H 5,22

2,4,10,12,15-Pentoxa-3,7,11-trioxo-dispiro[5.1.5.3]hexadecan (69c)



Darstellung analog allg. Vorschrift.

Eingesetzte Mengen: 11,0 g (0,05 Mol 44

9,8 g (0,1 Mol) Phosgen

Ausbeute: 9,2 g (67,5 % d.Th.)

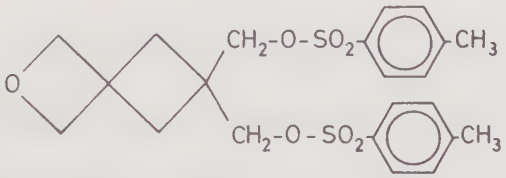
Schmelzpunkt: 280° C (Z) (DMSO)

Analyse: $C_{11}H_{12}O_8$ (272,2)

Ber.: C 48,53 H 4,44

Gef.: C 48,82 H 4,52

2-Oxa-6,6-bis(tosyl-oxy-methyl)-spiro[3.3]heptan (77)



Darstellung analog Vorschrift für 26.

Eingesetzte Mengen: 7,9 g (0,05 Mol) 76, gelöst in 100 ml abs. Pyridin

19,1 g (0,1 Mol) p-Toluolsulfochlorid, gelöst in 50 ml abs. Pyridin

Ausbeute: 18,2 g (78 % d.Th.)

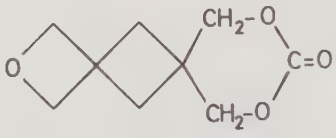
Schmelzpunkt: 95° C (Äthanol/Chloroform)

Analyse: $C_{22}H_{26}O_7S_2$ (466,6)

Ber.: C 56,64 H 5,62

Gef.: C 56,18 H 5,54

2,8,10-Trioxa-9-oxo-dispiro[5.1.3.1]dodecan (78)



In einem 100-ml-Kolben wird eine Mischung von 6,3 g (0,05 Mol) 2-Oxa-6,6-bis(hydroxymethyl)-spiro 3.3 heptan, 8,8 g (0,075 Mol) Diäthylcarbonat und 0,1 g Natrium zum Sieden erhitzt. Dabei geht der sich bei der Umsetzung bildende Äthylalkohol über und kondensiert in den Wasserabscheider. Nachdem die berechnete Menge Alkohol übergegangen ist, wird die Reaktion abgebrochen. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt mit Chloroform aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand am Hochvakuum destilliert. Dabei geht zwischen 230 und 260° C und 0,05 Torr ein zähflüssiges Öl über, das bald darauf durchkristallisiert.

Ausbeute: 0,92 g (10 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 214 - 217° C (Aceton)

Analyse: $C_9H_{12}O_4$ (184,2)

Ber.: C 58,68 H 6,57

Gef.: C 58,22 H 6,62

2,8-Dioxa-dispiro[3.1.3.1]decan (79)

23,0 g (0,05 Mol) 77 werden mit 50,0 g einer Mischung von gepulvertem KOH und NaOH, im Verhältnis 1:1, vermischt und in einen 500-ml-Kolben gefüllt. Diese Mischung wird am Hochvakuum (0,4 Torr) im Heißluftbad auf 300° C erhitzt. Dabei geht ein Gas über, das in der Kühlfalle kondensiert. Nach beendeter Reaktion wird die Destillation abgebrochen. Man läßt die Kühlfalle auf Raumtemperatur auftauen, wobei sich zwei Flüssigkeitsschichten bilden, bestehend aus einer organischen und einer wäßrigen. Die beiden Schichten werden getrennt, die obere organische Schicht wird noch zweimal mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat erneut, diesmal bei Wasserstrahlvakuum, destilliert. Bei 114° C destilliert eine farblose Flüssigkeit über, die bereits im Kühler der Destille kristallisiert. Aus Petroläther umkristallisiert erhält man feine, aromatisch riechende Kristallnadeln.

Ausbeute: 1,4 g (22 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 48° C (Petroläther)

Analyse: $C_8H_{12}O_2$ (140,2)

Ber.:	C 68,53	H 8,63
Gef.:	C 68,34	H 8,69

Mol.-Gew.: 140 (massenspektrometr.)

IR (KBr): 2950, 2910, 2845, 1480, 1461, 1424, 1277, 1120, 968 (Oxetan-Bande), 935, 829 cm^{-1}.

NMR ($CDCl_3$): δ s 2,47 (4) Cyclobutan-H; s 4,63 (8) Oxetan-H.

2-Oxa-8-thia-dispiro[3.1.3.1]decan (80)

Umsetzung mit $Na_2S \cdot 9\ H_2O$ analog Vorschrift 22a.

Eingesetzte Mengen: 9,2 g (0,05 Mol) 77

18,0 g (0,075 Mol) $Na_2S \cdot 9\ H_2O$

Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes ergibt eine Flüssigkeit, die der Destillation am Hochvakuum unterworfen wird.

Ausbeute: 0,8 g (10 % d.Th.)

Siedepunkt: 62° C (0,01 Torr)

Analyse: $C_8H_{12}O\ S$ (156,3)

Ber.: C 61,47 H 7,74 S 20,52

Gef.: C 61,40 H 7,71 S 20,48

Mol.-Gew.: 156 (massenspektrometr.)

IR (Film): 2955, 2920, 2860, 1425, 1278, 1174, 1080, 977, 952, 840, 770 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ s 2,32 (4) Cyclobutan-H; s 3,06 Thietan-H (4); s 4,51 (4) Oxetan-H.

2-Oxa-8-thia-dispiro[3.1.3.1]decan-8,8-dioxid (81)

Darstellung analog der allg. Vorschrift zur Darstellung von Disulfonen.

Eingesetzte Menge: 156 mg 80

Ausbeute: 148 mg (79 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 143° C

Analyse: $C_8H_{12}O_3S$ (188,3)

Ber.: C 51,03 H 6,42

Gef.: C 51,31 H 6,71

6. Literaturverzeichnis

1) R.McConnell u. H.W.Coover, U.S.Patent 3 041 350 (1962); C.A. 57, 13723 (1962)

2) E.Enders u. G.Unterstenhöfer, U.S.Patent 3 071 594 (1963); C.A. 58, 11330 (1963)

3) E.Gryszkiewicz-Trochimowski, J.Russ.Phys.Chem. 48, 880 (1916); C.A. 11, 784 (1917)

4) W.R.Vaughan, R.S.Klonowski, R.S.McEllinney u. B.B.Millward, J.org.Chem. 26, 138 (1961)

5) E.Testa, L.Fontanella, G.F.Cristiani u. L.Mariani, Helv.chim.Acta 42, 2370 (1959)

6) H.T.Gier u. S.Searles jr., J.Med.Pharm.Chem. 1, 355 (1959)

7) M.Reboul, Ann.Chimie (5), 14, 496 (1878)

8) J.C.Jr.Krantz, J.C.Carr, J.F.Vitcha u. M.A.Anderson, Anesthesiology 9, 594 (1948)

9) J.C.Jr.Krantz, E.H.Davis u. J.F.Vitcha, Anesthesiology 10, 469 (1949)

10) E.Buchta u. S.Billstein, Liebigs Ann.Chem. 702, 38 (1967)

11) H.Backer u. K.Keuning, Rec.trav.chim. 52, 499 (1933)

12) V.P.Kravets, J.Gen.Chem. USSR 16, 627 (1946)

13) L.Schotte, Ark.Kemi 9, 309 (1956)

14) T.Campell, J.org.Chem. 22, 1029 (1957)

15) H.Backer u. K.Keuning, Rec.trav.chim. 53, 808 (1934)

16) Henkel & Cie. G.m.b.H., DBP 938 013 (1956); C.A. 52, 20196 (1958)

17) A.Litherland u. F.G.Mann, J.chem.Soc. (London) 1938, 1588

18) E.Buchta u. W.Theuer, Liebigs Ann.Chem. 666, 81 (1963)

19) E.Buchta u. K.Geibel, Liebigs Ann.Chem. 678, 53 (1964)

20) E.Buchta u. W.Merck, Liebigs Ann.Chem. 694, 1 (1966)

21) C.Mannich u. R.Brose, Ber.dtsch.chem.Ges. 56, 833 (1923)

22) J.M.Conia u. J.P.Sandre, Bull.Soc.chim.France 1963, (4) 744

23) H.Gault u. J.Skoda, Bull.Soc.chim.France 1946, 3o8, 316

24) vgl. z.B. E.Buchta u. A.Kröninger, Chimia 22, 430 (1968)

25) vgl. P.Leriverend u. J.M.Conia, Bull.Soc.chim.France 1966, (1) 116

26) T.Mori et al., Tetrahedron Letters (London) 1969, 3653

27) E.Lippert u. H.Pigge, Ber. Bunsenges.Physik.Chem. 67, 415 (1963)

28) Y.Allingham, R.C.Cookson, T.A.Crabb, Tetrahedron (London) 24, 1989 (1968)

29) R.T.Conley, Infrared Spectroscopy, Allyn and Bacon, Inc., Boston 1966

30) R.Davis, J.org.Chem. 23, 1380 (1958)

31) C.M.Sharts u. A.H.McLeod, J.org.Chem. 30, 3308 (1965)

32) P.Block, Org.Synth. 40, 27 (1960)

33) W.Haines, R.Helm, C.Bailey u. J.Ball, J.phys.Chem. 58, 271 (1954)

34) E.J.Gallegos u. R.W.Kiser, J.phys.Chem. 66, 136 (1962)

35) S.Olsen, Chem.Ber. 88, 205 (1955)

36) vgl. z.B. J.Heller, A.Yogev u. A.S.Dreiding, Helv.chim. Acta 55, 1003 (1972) und die dort zitierte Literatur

37) R.C.Cookson u. T.A.Crabb, Tetrahedron (London) 24, 2385 (1968)

38) R.Mayer u. K.F.Funk, Angew.Chem. 73, 578 (1961)

39) H.Prinzbach u. G.v.Veh, Z.Naturforschg. 16b, 763 (1961)

40) K.F.Funk u. R.Mayer, J.prakt.Chem. 4.21, 65 (1963)

41) J.Hoste u. F.Govaert, Bull.Soc.chim.belges 58, 16 (1949)

42) R.M.Rodebaugh u. N.H.Cromwell, J.heterocycl.Chem. 6, 439 (1969)

43) H.O.House, P.P.Wickham u. H.C.Müller, J.Amer.chem.Soc. 84, 3139 (1962)

44) T.Campell u. V.S.Foldi, J.org.Chem. 26, 4654 (1961)

45) F.Nerdel, D.Frank, K.Gerner u. W.Metasch, Tetrahedron (London) 26, 1589 (1970)

46) D.B.Pattison, J.Amer.chem.Soc. 79, 3455 (1957)

47) H.Schnell, Angew.Chem. 71, 136 (1957)

48) S.Searles jr., D.G.Hummel, P.E.Throckmorton u. S.Nukina, J.Amer.chem.Soc. 82, 2928 (1960)

49) W.P.Cochrane, P.L.Pauson u. T.S.Stevens, J.chem.Soc. (London) 1969, 2346

Lebenslauf

Am 26. Oktober 1942 wurde ich als ältester Sohn des Dr.-Ing. Hans Joachim Mikulla und dessen Ehefrau Elfriede, geb. von Gruchalla, in Kattowitz geboren. Nach der Flucht besuchte ich von Herbst 1948 - 1952 die Volksschule in Oberwohlsbach/Coburg und im Anschluß daran die Oberrealschule in Coburg, das Städt. Naturwissenschaftl. Gymnasium in Düren und das Zeppelin-Gymnasium in Lüdenscheid, wo ich am 22. Februar 1962 das Abitur bestand.

Nach vorzeitiger Ableistung des Grundwehrdienstes in der Bundeswehr, aus der ich im September 1963 als Fähnrich d. Res. ausschied, begann ich das zweijährige Apothekenpraktikum in der Hirsch-Apotheke in Lüdenscheid. Das pharmazeutische Vorexamen legte ich im September 1965 in Arnsberg ab.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn, das ich mit dem Staatsexamen am 9. Oktober 1968 beendete. Seit März 1969 arbeite ich als Doktorand von Herrn Prof. Dr. G. Seitz am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie, seit April 1970 bin ich wissenschaftlicher Angestellter.

Am 25. Oktober 1968 heiratete ich die Apothekerin Annemarie Schäfer. 1970 wurde unser Sohn geboren.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Böhme, Dimroth, Ebel, Hartke, Kating, Kuhn, Koransky, List, Mahr, Musso, Neidlein, Nultsch, Schmid, Schmitz, Seitz, Siess, v. Stosch, Unterhalt, Walcher.